

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5084726号
(P5084726)

(45) 発行日 平成24年11月28日 (2012.11.28)

(24) 登録日 平成24年9月14日 (2012.9.14)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 401/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/4433 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04 C S P

A 6 1 K 31/4433

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/04

請求項の数 7 (全 69 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-521854 (P2008-521854)
(86) (22) 出願日 平成18年7月14日 (2006.7.14)
(65) 公表番号 特表2009-502754 (P2009-502754A)
(43) 公表日 平成21年1月29日 (2009.1.29)
(86) 国際出願番号 PCT/EP2006/006905
(87) 国際公開番号 W02007/009670
(87) 国際公開日 平成19年1月25日 (2007.1.25)
審査請求日 平成20年6月24日 (2008.6.24)
(31) 優先権主張番号 102005034264.7
(32) 優先日 平成17年7月22日 (2005.7.22)
(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 507113188
バイエル・ファルマ・アクチエンゲゼル
シャフト
Bayer Pharma Aktien
gesellschaft
ドイツ連邦共和国デー 1 3 3 5 3 ベルリ
ン、ミューラーシュトラッセ 1 7 8 番
(74) 代理人 100081422
弁理士 田中 光雄
(74) 代理人 100101454
弁理士 山田 卓二
(74) 代理人 100067035
弁理士 岩崎 光隆
(74) 代理人 100062144
弁理士 青山 葆

最終頁に続く

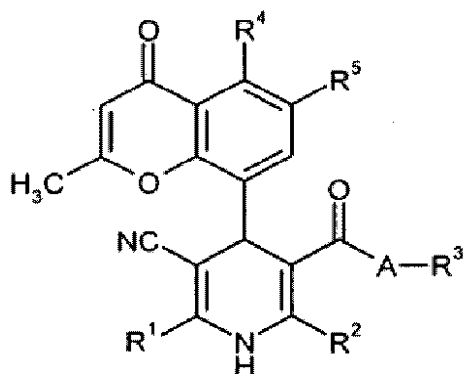
(54) 【発明の名称】 4-クロメノニル-1, 4-ジヒドロピリジンカルボニトリル類およびそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I),

〔式中、

R¹ および R² は、同一または異なって、互いに独立して (C₁ - C₄) -アルキル、
トリフルオロメチル、シクロプロピルまたはシクロブチルであり、

A は、結合または O であり、

R^3 は $(C_3 - C_7)$ - シクロアルキルであるか、または $(C_3 - C_7)$ - シクロアルキルまたは 1 ~ 3 回フッ素により置換されていてもよい $(C_1 - C_6)$ - アルキルであり、

R^4 は水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルまたは $(C_1 - C_4)$ - アルコキシであり、そして

R^5 は、水素またはフッ素である]

で示される化合物またはその塩、溶媒和物もしくは塩の溶媒和物。

【請求項 2】

R^1 および R^2 が同一または異なって、メチルまたはトリフルオロメチルであり、

A が、結合または O であり、

R^3 が $(C_3 - C_5)$ - シクロアルキルであるか、または $(C_3 - C_5)$ - シクロアルキルまたは 1 ~ 3 回フッ素により置換されていてもよい $(C_1 - C_6)$ - アルキルであり、

R^4 が水素、フッ素、塩素、シアノ、ニトロまたはメチルであり、そして

R^5 が、水素またはフッ素である、

請求項 1 記載の式 (I) の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは塩の溶媒和物。

【請求項 3】

R^1 がメチルまたはトリフルオロメチルであり、

R^2 がメチルであり、

A が O であり、

R^3 がエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、n - プロピル、イソプロピル、1 - (トリフルオロメチル) エチル、tert - ブチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロプロピルメチルまたはシクロブチルメチルであり、

R^4 が水素、フッ素、塩素またはニトロであり、そして

R^5 が、水素またはフッ素である

請求項 1 または 2 記載の式 (I) の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは塩の溶媒和物。

【請求項 4】

R^1 がメチルまたはトリフルオロメチルであり、

R^2 がメチルであり、

A が結合であり、

R^3 がイソブチル、イソペンチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、2 - (シクロプロピル) エチル、2 - (シクロブチル) エチルまたは 2 - (シクロペンチル) エチルであり、

R^4 が水素、フッ素、塩素またはニトロであり、そして

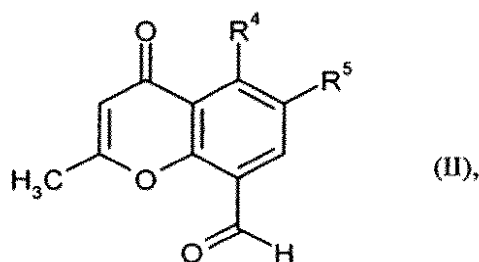
R^5 が、水素またはフッ素である

請求項 1 または 2 記載の式 (I) の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは塩の溶媒和物。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の式 (I) で示される化合物の製造方法であって、式 (II)

【化 2】



10

20

30

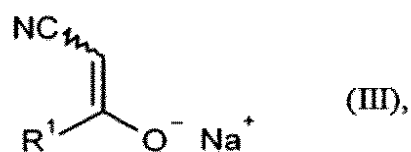
40

50

(式中、 R^4 および R^5 は、各々請求項 1～4 のいずれかに記載の意味を有する)
で示される化合物を、

[A] 式 (III)

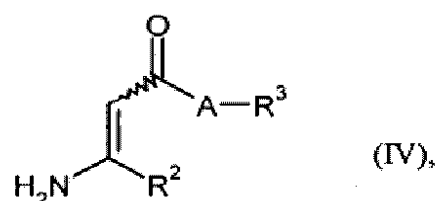
【化 3】



10

(式中、 R^1 は、請求項 1～4 のいずれかに記載の意味を有する)
で示される化合物、および式 (IV)

【化 4】

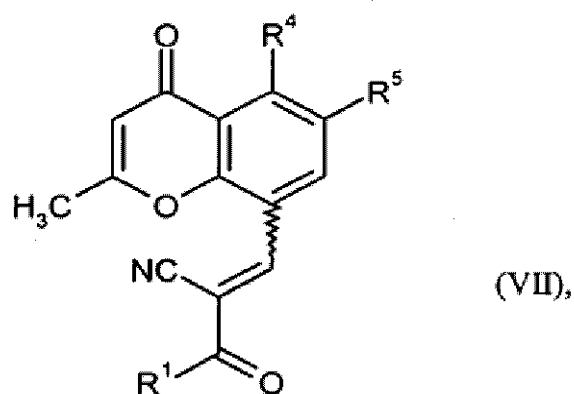


20

(式中、A、 R^2 および R^3 は、各々請求項 1～4 のいずれかに記載の意味を有する)
で示される化合物と、1段階工程（ワンポット反応）で反応させるか、または

[B] 2段階工程で、まず、式 (III) で示される化合物により式 (VII)

【化 5】



30

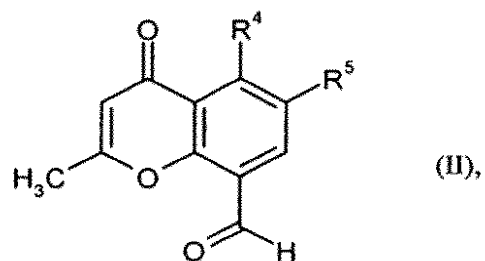
(式中、 R^1 、 R^4 および R^5 は、各々請求項 1～4 のいずれかに記載の意味を有する)
で示される化合物に変換し、次いで後者を式 (IV) で示される化合物と第 2 工程で反応させることを特徴とする方法。

【請求項 6】

請求項 1～4 のいずれかに記載の式 (I) で示される化合物の製造方法であって、式 (II)

40

【化 6】

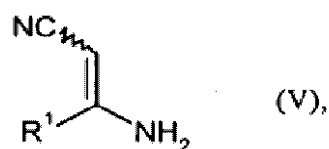


(式中、 R^4 および R^5 は、各々請求項 1～4 のいずれかに記載の意味を有する)
で示される化合物を、

10

[A] 式 (V)

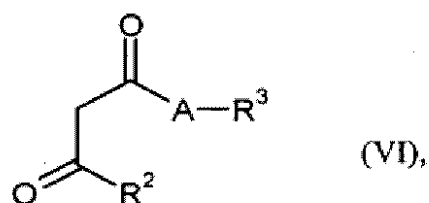
【化 7】



(式中、 R^1 は、請求項 1～4 のいずれかに記載の意味を有する)
で示される化合物、および式 (VI)

20

【化 8】

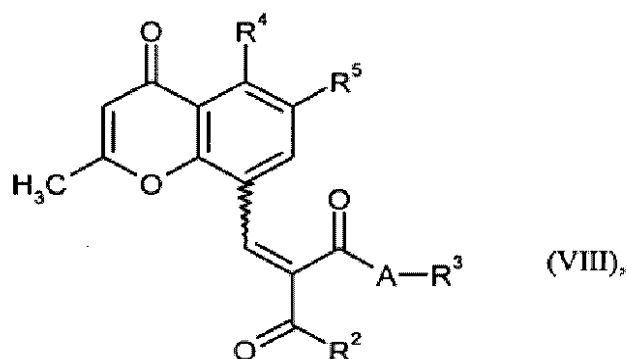


(式中、 A 、 R^2 および R^3 は、各々請求項 1～4 のいずれかに記載の意味を有する)
で示される化合物と 1 段階工程 (ワンポット反応) で反応させるか、または

30

[B] 2 段階工程で、まず式 (VI) で示される化合物により式 (VIII)

【化 9】



40

(式中、 A 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、各々請求項 1～4 のいずれかに記載の意味を有する)

で示される化合物に変換し、次いで後者を式 (V) で示される化合物と第 2 工程で反応させることを特徴とする方法。

【請求項 7】

請求項 1～4 のいずれかに記載の式 (I) で示される化合物を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【0001】

本願は、新規4-クロメノニル-1,4-ジヒドロピリジンカルボニトリル類、それらの製造方法、疾患の処置および／または予防を目的とするそれらの使用、疾患、特に心臓血管障害の処置および／または予防用の医薬の製造におけるそれらの使用に関するものである。

【背景技術】

【0002】

アルドステロンは、末端ネフロンの上皮でナトリウム保持およびカリウム分泌を促進することにより、体液および電解質ホメオスタシスの維持に際して重要な役割を演じ、その結果、細胞外液量を一定に保ち、それによって血圧を調節する一因となっている。これ以外に、アルドステロンは、心臓および血管系の構造および機能に対する直接的効果を示すが、その根底にある機構についてまだ完全には解明されていない[R.E.Booth, J.P.Johnson, J.D.Stockand, Adv.Physiol.Educ.26(1), 8-20(2002)]。

10

【0003】

アルドステロンは、副腎皮質で形成されるステロイドホルモンである。その生成は、実質的には腎臓血流しだいで間接的に調節される。腎臓血流の減少が起これば、循環血液中への酵素レニンの腎臓における放出が誘導される。次いで、これは、アンギオテンシンIIの形成を活性化し、一方で動脈血管に対する収縮効果をもたらすが、他方では副腎皮質におけるアルドステロンの形成を刺激する。すなわち、腎臓は、循環血液中において血圧センサー、すなわち間接的体積センサーとして作用し、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系を介して、一方では血圧を増加させ（アンギオテンシンII効果）、他方では腎臓におけるナトリウムおよび水の再吸収増加によって血管系の充填状態を再均衡させることにより体積の重大な損失を打ち消す（アルドステロン効果）。

20

【0004】

この制御系は、様々な形で病理学的に損傷を被り得る。すなわち、腎臓血流の慢性的縮小（例えば、心不全およびそれにより誘発される静脈系における血液のうっ血の結果として）は、アルドステロンの慢性的な過剰放出をまねく。次いで、血液容積が膨張することによる、心臓への液量の過剰供給を通して心臓の脆弱性が増す。息切れおよび端部における浮腫形成を伴う肺でのうっ血、腹水および胸水がその結果であり得る；腎臓血流はさらに低下する。さらに、過度のアルドステロン作用は、血液および細胞外体液におけるカリウム濃度の低下をまねく。以前他の機会に損傷を受けたことのある心筋では、危険最小レベル未満の偏差がある場合でも致命的な結果を伴う心臓不整脈が誘発され得る。これは、心不全患者で頻繁に起こる心臓突然死の主原因の一つであると思われる。

30

【0005】

さらに、アルドステロンはまた、典型的には心不全で観察される若干の心筋リモデリング過程に関与するとも考えられている。すなわち、高アルドステロン症は、本来様々なタイプの損傷、例えば心筋梗塞、心筋炎または高血圧により誘導され得る心不全の病因および予後における決定的要素である。この仮定は、アルドステロンアンタゴニストの使用を通して慢性心不全および急性心筋梗塞後の患者群に対する広範な臨床試験において全体的死亡率の著しい減少があったという事実により裏付けられる[B.Pitt, F.Zannad, W.J.Remme et al., N.Engl.J.Med.341, 709-717(1999);B.Pitt, W.Remme, F.Zannad et al., N.Engl.J.Med.348, 1309-1321(2003)]。心臓突然死の発生率を低下させることにより特にこれを達成することが可能であった。

40

【0006】

最近の研究によると、かなりの数の本態性高血圧患者は、血漿アルドステロン濃度の非生理学的上昇を呈することも見出されている[N.M.Kaplan, The current epidemic of primary aldosteronism: Causes and consequences, J.Hypertens.22, 863-869(2004)]。この高アルドステロン症の原因およびそれに罹患した者が心臓突然死による死亡または心不全の発現に関して特別危険な群を代表しているか否かは未知である。しかしながら、本態性高血圧に関連して診断された高アルドステロン症は、原因に関する、および予防的に

50

時間を費やす価値のある治療についての出発点を提供すると仮定される。

【0007】

血漿アルドステロン濃度の上昇に典型的に伴う別の病理学的状態は、進行した肝硬変である。この症例におけるアルドステロン上昇の誘因は、主として肝機能の損傷から生じる制限されたアルドステロン分解である。容積過負荷、浮腫および低カリウム血症は、典型的結果であり、これらはアルドステロンアンタゴニストによる臨床的実践で有効に軽減され得る。

【0008】

上記で詳述した高アルドステロン症のあまり一般的には見られないタイプは、障害が副腎それ自体のホルモン生産細胞で見出されるか、またはその数または質量が過形成または増殖を通して増加している病理学的状態である。副腎皮質の腺腫または広汎性過形成は、コン症候群と称される一次高アルドステロン症の最も一般的な原因である。この場合にも優先されるのは、罹患組織の外科的除去のほかに、アルドステロンアンタゴニストによる医学療法である [H.A.Kuhn, and J.Schirmeister(Editors), Innere Medizin, 4th edition, Springer Verlag, Berlin, 1982]。

10

【0009】

アルドステロンの作用は、標的細胞での細胞内位置を占める鉱質コルチコイド受容体により伝達される。現在までのところ利用可能なアルドステロンアンタゴニストは、アルドステロンそれ自体と同様、塩基性ステロイド構造を有する。上記ステロイド系アンタゴニストの効用は、他のステロイドホルモン受容体との相互作用により制限され、場合によっては、重大な副作用、例えば女性化乳房および不能症および治療の中止をまねくこともある [M.A.Zaman, S.Oparil, D.A.Calhoun, Nature Rev.Drug Disc., 1, 621-636(2002)]。

20

【0010】

鉱質コルチコイド受容体について選択性の高い強力な非ステロイド系アンタゴニストを用いることにより、このプロファイルの副作用を回避し、独特な治療上の利益を獲得できる可能性が生じる。

【0011】

障害、特に心臓血管障害の処置用の選択的鉱質コルチコイド受容体アンタゴニストとして使用され得る新規化合物を提供することは、本発明の目的である。

30

【0012】

クロモネーおよびチオクロモネー置換1,4-ジヒドロピリジンは、強心薬および抗低血圧薬としてドイツ国特許第3311003-A1号およびドイツ国特許第3311005-A1号に報告されている。冠動脈活性をもつ4-アリール-1,4-ジヒドロピリジン誘導体は、ドイツ国特許出願第2003146号に開示されている。欧州特許第0223744-A2号は、カルシウムアンタゴニストとして2-フェニルクロモネー置換1,4-ジヒドロピリジンジエステルを主張している。カルシウム拮抗活性を有する4-キサンテノニル-1,4-ジヒドロピリジンは、Arzneim. Forsch.42(6), 797-801(1992)に報告されている。

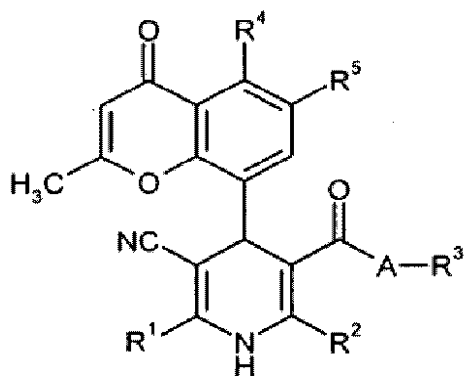
【発明の開示】

40

【0013】

本発明は、一般式 (I)

【化 1】



(I),

10

[式中、

R¹ および R² は、同一または異なって、互いに独立して (C₁ - C₄) - アルキル、トリフルオロメチル、シクロプロピルまたはシクロブチルであり、

A は、結合または O であり、

R³ は (C₃ - C₇) - シクロアルキルであるか、または (C₃ - C₇) - シクロアルキルまたは 1 ~ 3 回フッ素により置換され得る (C₁ - C₆) - アルキルであり、

R⁴ は水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁ - C₄) - アルキルまたは (C₁ - C₄) - アルコキシであり、そして

20

R⁵ は、水素またはフッ素である]

で示される化合物およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物に関する。

【0014】

式 (I) により包含され、後記で挙げられている化合物が既に塩、溶媒和物および塩の溶媒和物ではないものとして、本発明化合物は、式 (I) で示される化合物およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物、式 (I) により包含され、後記で挙げられている式で示される化合物およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物、式 (I) により包含され、実施態様として後記で挙げられている化合物およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

30

【0015】

本発明化合物は、それらの構造しだいで、立体異性体形態（鏡像体、ジアステレオマー）で存在し得る。従って、本発明は、鏡像体またはジアステレオマーおよびそれらのそれぞれの混合物に関する。立体異性体的に純粋な構成成分は、公知方法で鏡像体および／またはジアステレオマーの上記混合物から単離され得る。

【0016】

本発明化合物が互変異性体形態を呈し得る場合、本発明は互変異性体形態を全て包含する。

【0017】

本発明の目的にとって好ましい塩は、本発明化合物の生理学的に許容される塩である。また、それ自体医薬用には不適切であるが、例えば本発明化合物の単離または精製に使用され得る塩も包含される。

40

【0018】

本発明化合物の生理学的に許容される塩は、無機酸、カルボン酸およびスルホン酸の酸付加塩、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸および安息香酸の塩を含む。

【0019】

本発明化合物の生理学的に許容される塩は、慣用的塩基の塩類、例えば、そして好まし

50

くはアルカリ金属塩（例、ナトリウムおよびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウムおよびマグネシウム塩）およびアンモニアまたは1～16個のC原子を有する有機アミン、例えば、そして好ましくは、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、アルギニン、リシン、エチレンジアミンおよびN-メチルピペリジンから誘導されるアンモニウム塩を含む。

【0020】

本発明の目的に関する溶媒和物は、固体または液体状態で、溶媒分子との配位結合により錯体を形成する本発明化合物の形態をいう。水和物は、配位結合が水により形成されている溶媒和物の特殊形態である。本発明の目的のために好ましい溶媒和物は水和物である。

10

【0021】

さらに本発明は、本発明化合物のプロドラッグを包含する。「プロドラッグ」の語は、それ自体生物学的に活性または不活性であり得るが、体内での滞留期間中に本発明化合物に（例えば代謝または加水分解により）変換される化合物を包含する。

【0022】

本明細書において、特に断らなければ、置換基は以下の意味を有するものとする：

$(C_1 - C_6)$ - アルキルおよび $(C_1 - C_4)$ - アルキルは、本明細書では、それぞれ1～6個および1～4個の炭素原子を有する直鎖または分枝状アルキル基を表す。1～4個の炭素原子を有する直鎖または分枝状アルキル基が好ましい。例えば、そして好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1-エチルプロピル、n-ペンチルおよびn-ヘキシルが挙げられ得る。

20

【0023】

$(C_3 - C_7)$ - シクロアルキル、 $(C_3 - C_5)$ - シクロアルキルは、本明細書では、それぞれ3～7個、3～5個の炭素原子を有する飽和単環状シクロアルキル基を表す。3～5個の炭素原子を有するシクロアルキル基が好ましい。例えば、そして好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが挙げられ得る。

30

【0024】

$(C_1 - C_4)$ - アルコキシは、本明細書では、1～4個の炭素原子を有する直鎖または分枝状アルコキシ基を表す。例えば、そして好ましくは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシおよびtert-ブトキシが挙げられ得る。

【0025】

ハロゲンは、本明細書ではフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含む。フッ素または塩素が好ましい。

【0026】

本発明化合物における基が置換されている場合、基は、特に断らなければ、1回またはそれ以上の回数置換され得る。本明細書において、複数回出てくる基は全て、相互に独立した意味を有する。1、2または3個の同一または異なる置換基による置換が好ましい。1個の置換基による置換は極めて好ましい。

40

【0027】

好ましいのは、

R^1 および R^2 が同一または異なって、メチルまたはトリフルオロメチルであり、

A が、結合またはOであり、

R^3 が $(C_3 - C_5)$ - シクロアルキルであるか、または $(C_3 - C_5)$ - シクロアルキルまたは1～3回フッ素により置換され得る $(C_1 - C_6)$ - アルキルであり、

R^4 が水素、フッ素、塩素、シアノ、ニトロまたはメチルであり、そして

R^5 が、水素またはフッ素である、

50

式 (I) の化合物およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【0028】

特に好ましいのは、

R^1 がメチルまたはトリフルオロメチルであり、

R^2 がメチルであり、

A が O であり、

R^3 がエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、n-プロピル、イソプロピル、1-(トリフルオロメチル)エチル、tert-ブチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロプロピルメチルまたはシクロブチルメチルであり、

R^4 が水素、フッ素、塩素またはニトロであり、そして

R^5 が、水素またはフッ素である

10

式 (I) の化合物およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【0029】

特に好ましいのは、

R^1 がメチルまたはトリフルオロメチルであり、

R^2 がメチルであり、

A が結合であり、

R^3 がイソブチル、イソペンチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、2-(シクロプロピル)エチル、2-(シクロブチル)エチルまたは2-(シクロペンチル)エチルであり、

R^4 が水素、フッ素、塩素またはニトロであり、そして

R^5 が、水素またはフッ素である

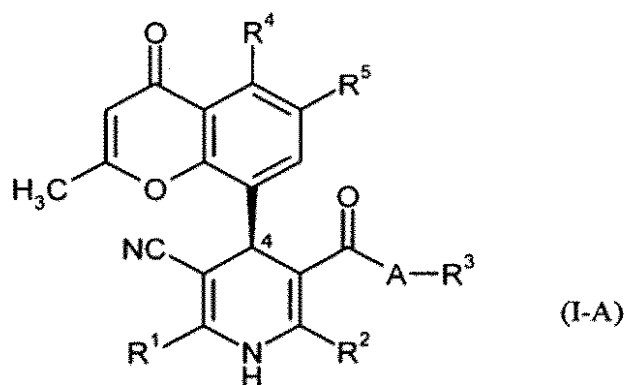
20

式 (I) の化合物およびその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【0030】

特に重要なのは、ジヒドロピリジン環の4位でS配置を有する式 (I-A)

【化2】



30

[式中、A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、各々上記の意味を有する]
で示される化合物に結合している。

40

【0031】

基のそれぞれの組み合わせまたは好ましい組み合わせにおいて具体的に示された基の定義は、所望に応じ、基について示された特定の組み合わせとは関係なく、他の組み合わせの基の定義によっても置き換えられる。

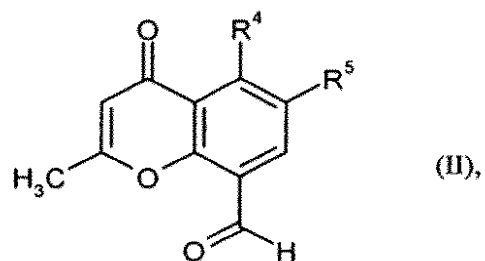
【0032】

上述の好ましい範囲の2つまたはそれ以上の組み合わせが、極めて好ましい。

【0033】

さらに本発明は、式 (I) で示される本発明化合物の製造方法であって、式 (II)

【化 3】

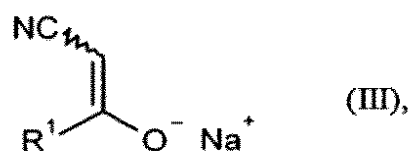


(式中、 R^4 および R^5 は、各々上記の意味を有する)
 で示される化合物を、

10

[A] 式 (III)

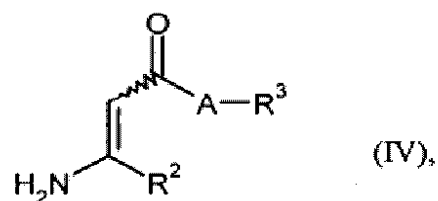
【化 4】



(式中、 R^1 は、上記の意味を有する)
 で示される化合物、および式 (IV)

20

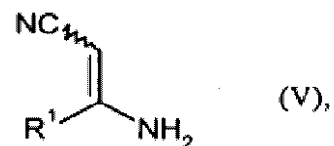
【化 5】



(式中、A、 R^2 および R^3 は、各々上記の意味を有する)
 で示される化合物と、1 段階工程 (ワンポット反応) で反応させるか、または
 [B] 式 (V)

30

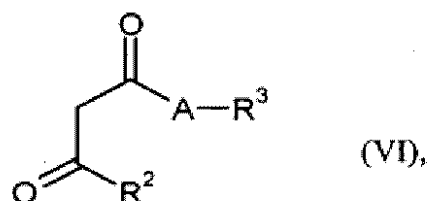
【化 6】



(式中、 R^1 は、上記の意味を有する)
 で示される化合物、および式 (VI)

40

【化 7】

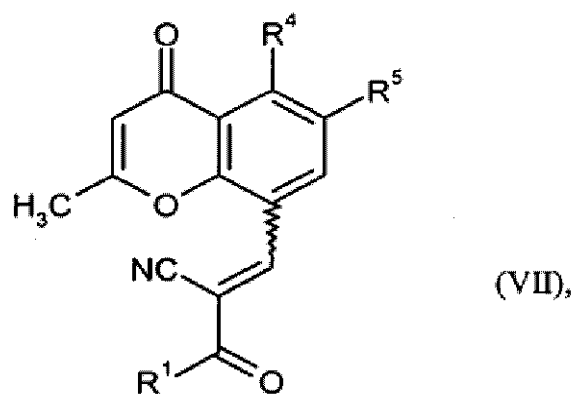


(式中、A、 R^2 および R^3 は、各々上記の意味を有する)
 で示される化合物と 1 段階工程 (ワンポット反応) で反応させるか、または

50

[C] 2段階工程で、まず、式 (III) で示される化合物により式 (VII)

【化 8】

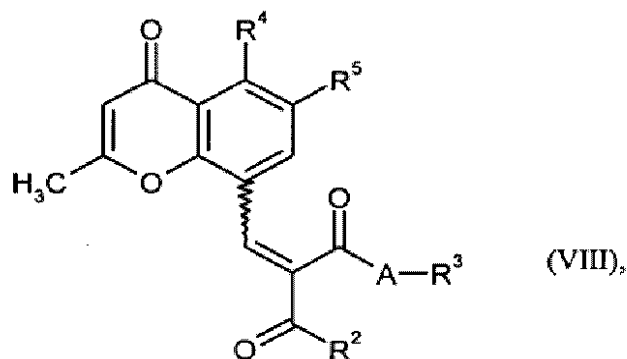


10

(式中、 R^1 、 R^4 および R^5 は、各々上記の意味を有する)
 で示される化合物に変換し、次いで後者を式 (IV) で示される化合物と第 2 工程で反応させるか、または

[D] 2段階工程で、まず式 (VI) で示される化合物により式 (VIII)

【化 9】



20

(式中、 A 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、各々上記の意味を有する)
 で示される化合物に変換し、次いで後者を式 (V) で示される化合物と第 2 工程で反応させることを特徴とする方法に関するものであり、生成した式 (I) の化合物を、適切な場合には当業者に周知の方法によりそれらの鏡像体および／またはジアステレオマーに分離し、式 (I) の化合物を、適切な場合には適切な (i) 溶媒および／または (ii) 塩基または酸によりその溶媒和物、塩および／または塩の溶媒和物に変換する。

30

【0034】

これらの方法の変形では、適切な場合には、まず基 $-C(O)-O-R^3$ についての容易に開裂され得るカルボン酸エステルを使用し、次いで当業者に周知の方法により開裂し、適切なアルコールと反応させて式 (I) の化合物を得ることも可能である。

【0035】

40

工程 [A] および [B]、および工程 [C] および [D] の第 2 段階における反応は、一般的に、適切な場合には酸または塩基の存在下において、大気圧下、 $+20^\circ\text{C}$ ～溶媒沸点間の温度範囲で、不活性溶媒中で行われる。

【0036】

この目的にかなう不活性溶媒の例には、アルコール、例えばメタノール、エタノール、 n -プロパノール、イソプロパノール、 n -ブタノールまたは $tert$ -ブタノール、または他の溶媒、例えばアセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、トルエンまたは氷酢酸がある。反応は、好ましくは大気圧下、エタノールまたはイソプロパノール中においてそれぞれの還流温度で実施される。

【0037】

50

工程〔A〕および〔B〕における反応は、好ましくは酸、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸または硫酸水素テトラブチルアンモニウムの存在下で実施される。酢酸の付加が特に好ましい。

【0038】

工程〔C〕および〔D〕の第2段階における反応は、適切な場合には塩基の存在下で行われる。この目的にかなう適当な例はアルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸、例えば、炭酸ナトリウム、カリウムまたはセシウム、またはアルコキシド、例えば、ナトリウムもしくはカリウムメトキシド、ナトリウムもしくはカリウムエトキシドまたはナトリウムもしくはカリウムtert-ブトキシドである。カリウムtert-ブトキシドが好ましい。

10

【0039】

工程〔C〕および〔D〕の第1段階における反応は、一般的に、適切な場合には塩基および／または酸の存在下、+20℃～溶媒沸点間の温度範囲で大気圧下、不活性溶媒中で行われる。

【0040】

この場合、適切な不活性溶媒の例は、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、トリクロロメタン、テトラクロロメタン、トリクロロエタンまたは1,2-ジクロロエタン、または他の溶媒、例えばアセトニトリル、ピリジン、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンまたはヘキサンである。反応は、好ましくは大気圧下、ジクロロメタンまたはトルエン中においてそれぞれの還流温度で行われる。

20

【0041】

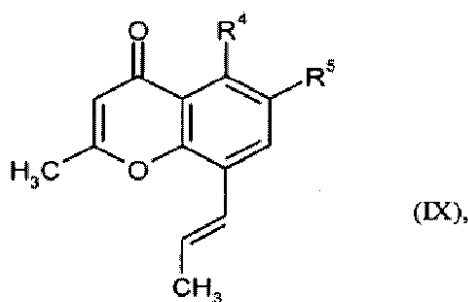
工程〔C〕および〔D〕の第1段階における反応は、好ましくは、塩基としてピペリジンまたはピリジンおよび／または脱水剤、例えば分子ふるいと組み合わせて酸の存在下において実施される。適切な酸の例は、酢酸またはp-トルエンスルホン酸である。それは、特に好ましくは、分子ふるいと連系的に酢酸ピペリジニウムの付加の反応により実施される。

【0042】

式(II)の化合物は、文献から公知であるか、または文献から公知の方法と類似した方法、例えば式(IX)

【化10】

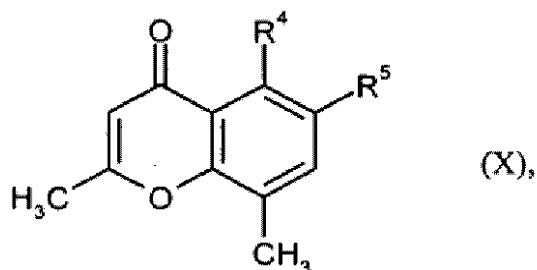
30



(式中、R⁴およびR⁵は各々前記の意味を有する)
で示される化合物のオゾン分解により、
または式(X)

40

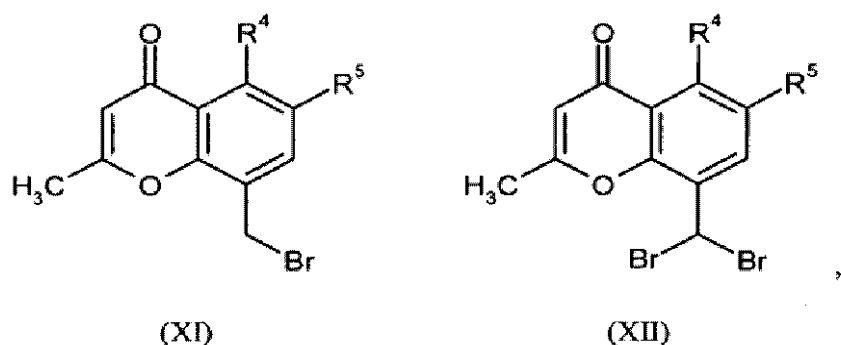
【化 1 1】



(式中、 R^4 および R^5 は各々前記の意味を有する)
 で示される化合物のモノーまたはジブロモ化によって、式 (XI) または (XII)

10

【化 1 2】



20

(式中、 R^4 および R^5 は各々前記の意味を有する)
 の化合物を得、それに続いて N-メチルモルホリン・N-オキシドと反応させることにより製造され得る。式 (IX) および (X) で示される出発化合物は、文献から公知であるか、または文献から公知の方法により得られる[例えば、(IX) および反応 (IX) → (II) については、a) S.G.Jagadeesh et al., Synth. Commun.31(10), 1547-1557(2001); b) ドイツ国特許第 3 3 1 1 0 0 5 - A 1 号およびそこに引用されている文献; (X) および反応 (X) → (XI) / (XII) → (II) については a) P.Babin et al., Tetrahedron 37, 1131-1139(1981); b) H.J.Bestmann, G.Schade, Chem.Lett., 997-998(1983); c) J .I.Ubeda et al., Heterocycles 38, 2677-2690(1994); d) R.J.Chambers et al., Bioorg.Med.Chem.Lett., 8, 3577-3582(1998)参照; スキーム 1 - 3 も参照]。

30

【0 0 4 3】

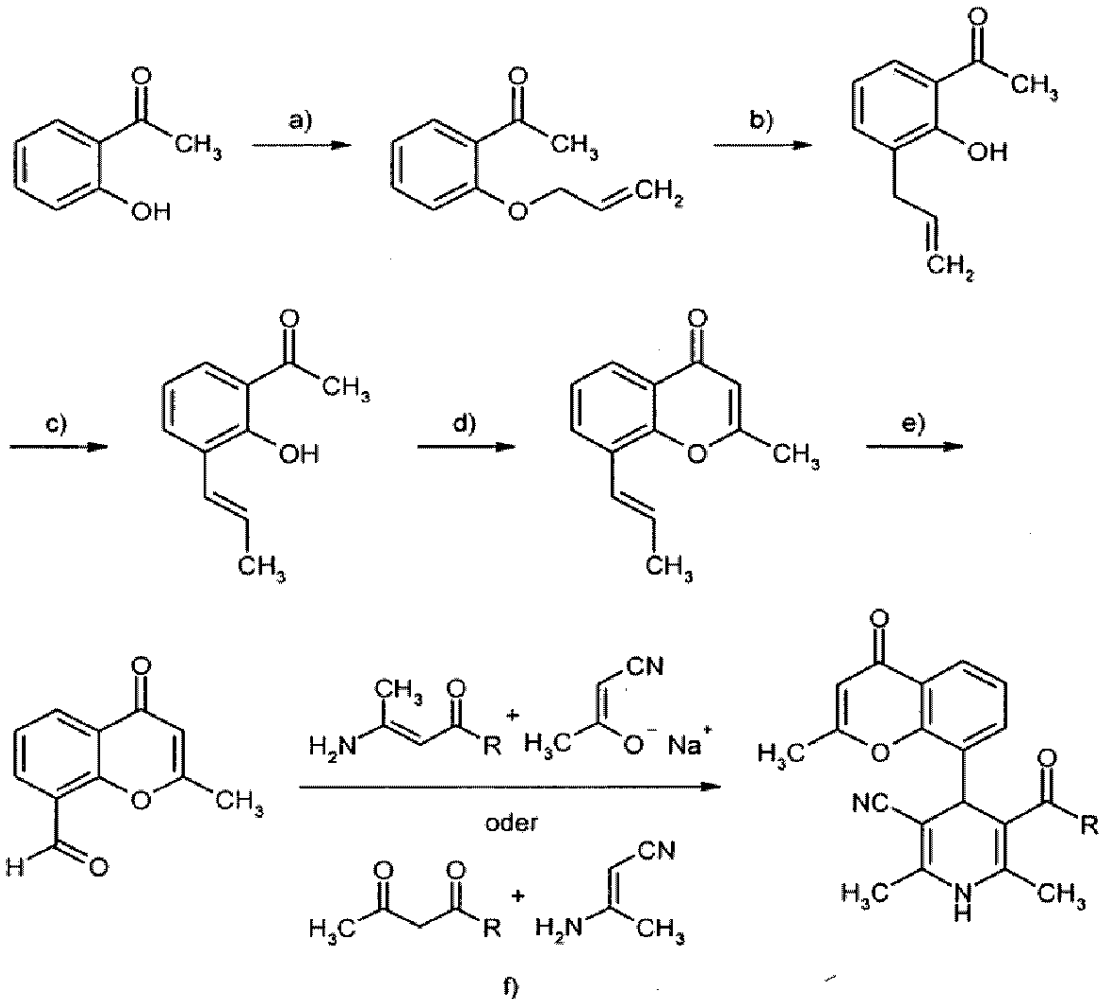
式 (III)、(IV)、(V) および (VI) で示される化合物は、市販されているか、文献から公知であるか、または文献から公知の方法により製造され得る[A が結合である (I V) の製造のために、例えば、C. Kashima et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 46, 310-313 (1973); 1,4-ジヒドロピリジンの合成については、D.M.Stout, A.I.Meyers, Chem. Rev.1982, 82,223-243; H.Meier et al., Liebigs Ann.Chem., 1977, 1888; H.Meier et al., Liebigs Ann.Chem., 1977, 1895およびH.Meier et al., Liebigs Ann.Chem., 1976, 1762も参照]。

40

【0 0 4 4】

本発明化合物の製造は、以下の合成スキームにより説明され得る：
 スキーム 1

【化 1 3】

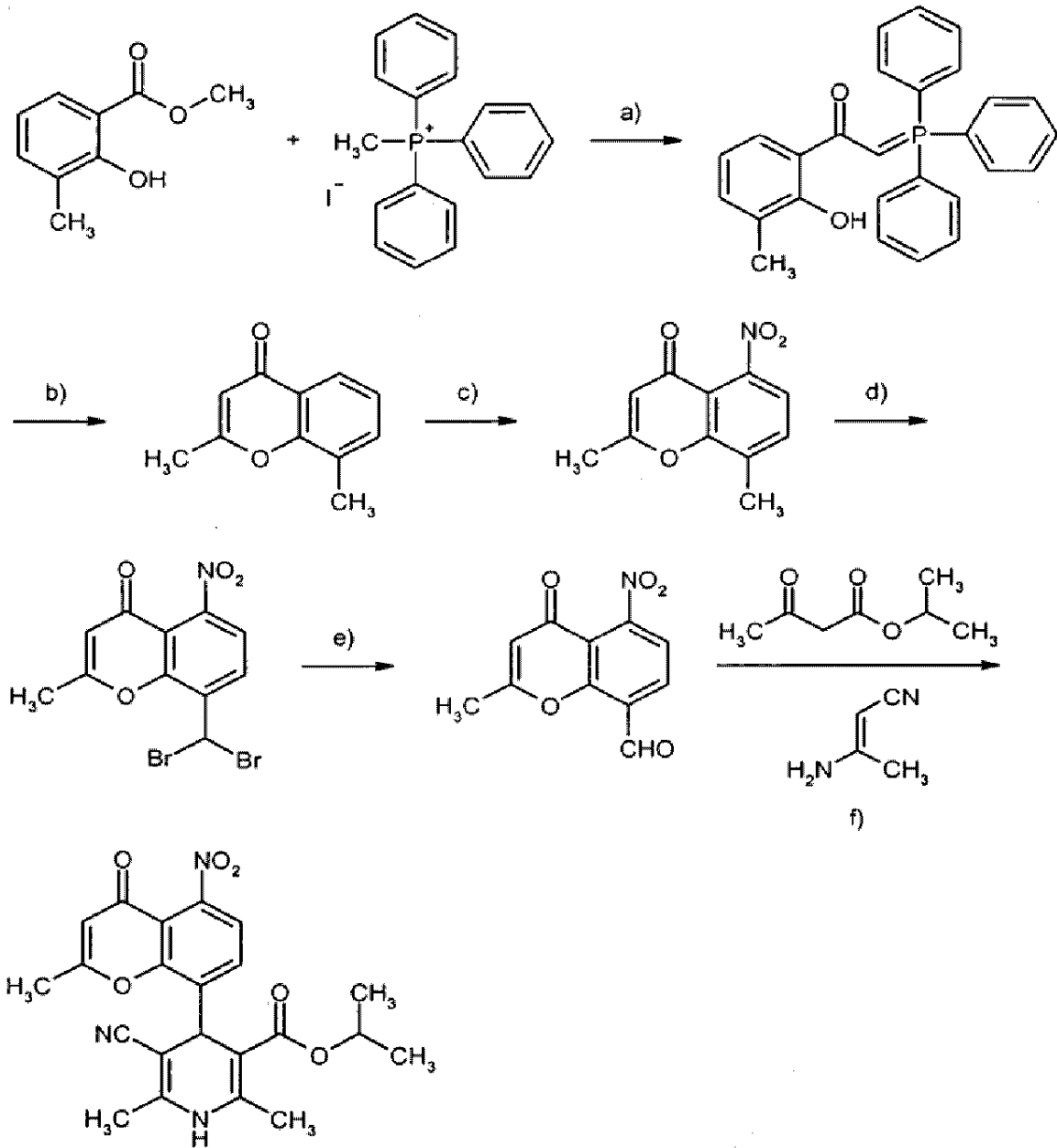


[a) : 臭化アリル、炭酸カリウム、触媒的ヨウ化カリウム、アセトン、還流 ; b) : 230℃、4時間 ; c) : ビス (ベンゾニトリル) ジクロロパラジウム (II) 、トルエン、120℃、16時間 ; d) : アセチルクロリド、水素化ナトリウム、THF、10~25℃、16時間 ; e) : 1. オゾン、ジクロロメタン、-60℃、30分 ; 2. ジメチルスルフィド ; f) : 氷酢酸、2-プロパノール、還流、4-10時間] 。

【 0 0 4 5 】

スキーム 2

【化 1 4】



[a) : 氷酢酸、2-プロパノール、還流；b) : 結晶化によるジアステレオマー分離；
c) : DBU、酢酸エチル、RT、8時間；d) : 1,1'-カルボニルジイミダゾール、THF、50℃、6時間；e) : 還流、3時間]。

[a) : n-ブチルリチウム、THF、60℃、3時間；b) : 無水酢酸、ピリジン、還流、6時間；c) : 濃H₂SO₄、HNO₃、0℃、1時間；d) : N-ブロモスクシンイミド、AIBN、テトラクロロメタン、還流；e) : N-メチルモルホリンN-オキシド、アセトニトリル、還流；f) : 氷酢酸、2-プロパノール、還流、6時間]。

【0046】

スキーム 3

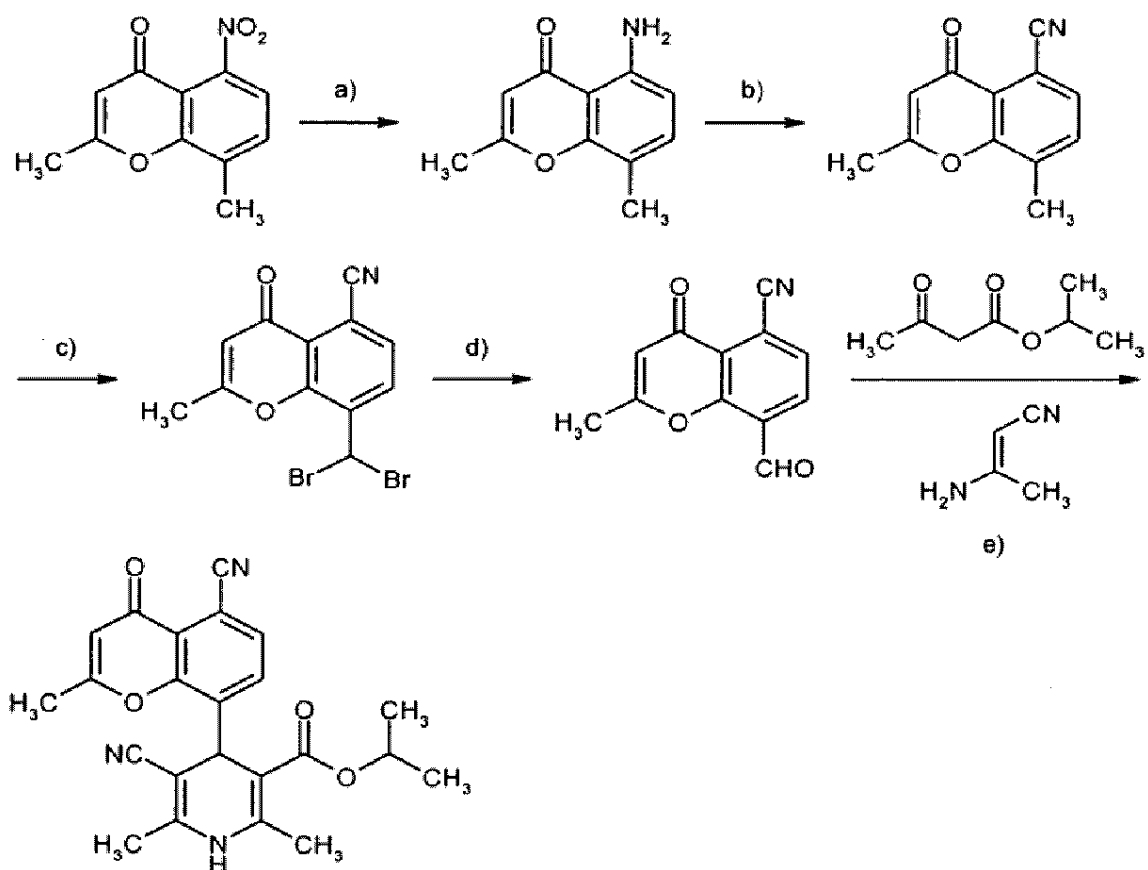
10

20

30

40

【化 1 5】

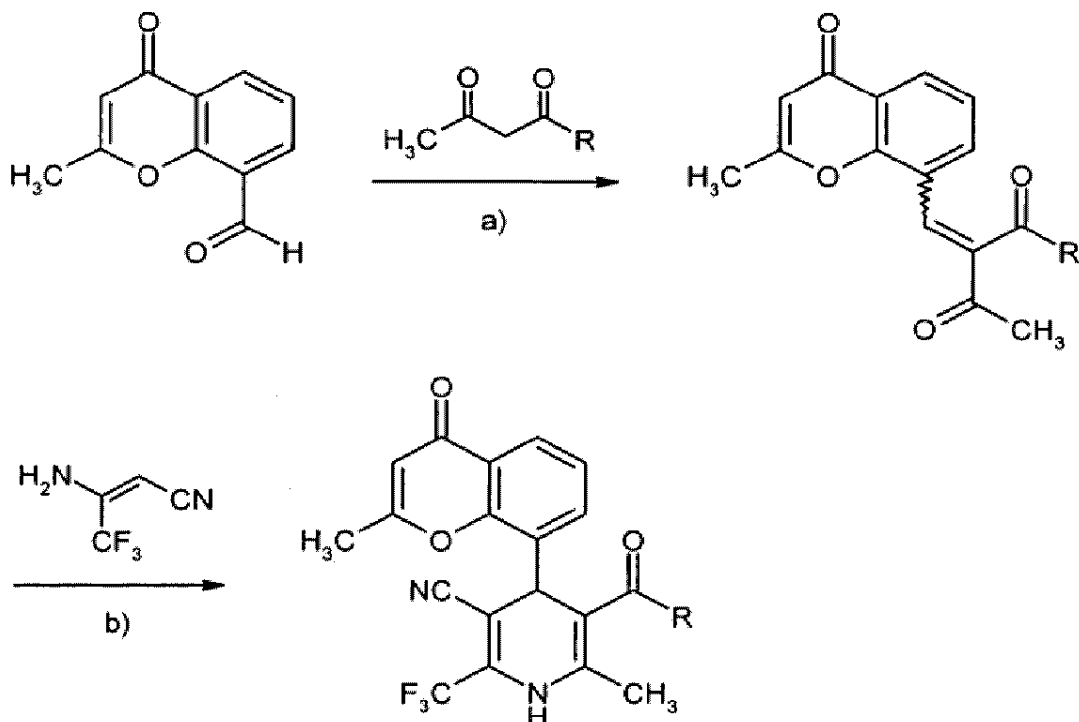


[a) : 塩化スズ (II) 二水和物、酢酸エチル、70℃; b) : 1. 亜硝酸ナトリウム、硫酸、0℃、1.5時間; 2. シアン化銅 (I)、シアン化ナトリウム、水/酢酸エチル、0℃、45分; c) : N-ブロモスクシンイミド、AIBN、テトラクロロメタン、還流; d) : N-メチルモルホリンN-オキシド、アセトニトリル、還流; e) : 水酢酸、2-プロパノール、還流、6時間]。

【0047】

スキーム 4

【化 16】



〔a〕：氷酢酸／ピペリジン、ジクロロメタン、還流、12時間；b〕：tert-ブトキシドカリウム、2-プロパノール、還流、12時間〕。

【0048】

本発明化合物は、鉱質コルチコイド受容体のアンタゴニストとして作用し、予測され得なかった価値ある範囲の薬理学的効果を示す。従って、それらは、ヒトおよび動物における疾患を処置および／または予防するための医薬としての使用に適切である。

【0049】

本発明化合物は、様々な障害および疾患関連状態、特に血漿アルドステロン濃度の上昇を特徴とするかまたはそれに伴う障害の予防および／または処置に適切である。列举され得る例は、特発性一次高アルドステロン症、副腎過形成および／または副腎腺腫および／または副腎（皮質）癌に伴う高アルドステロン症、肝硬変に伴う高アルドステロン症、心不全に伴う高アルドステロン症、および本態性高血圧に伴う高アルドステロン症である。

【0050】

本発明化合物はまた、それらの作用機序ゆえに、心臓突然死で死亡する危険性が高い患者における心臓突然死の予防に適している。これらは、特に、例えば以下の疾患の一つに罹患した患者である：高血圧、心不全、冠動脈心疾患、安定性および不安定性狭心症、心筋虚血、心筋梗塞、ショック、動脈硬化症、心房性および心室性不整脈、一過性および虚血性発作、卒中、炎症性心臓血管障害、末梢および心臓血管障害、末梢血流障害、肺高血圧、冠動脈および末梢動脈の攣縮、血栓症、血栓塞栓症および血管炎。

【0051】

本発明化合物は、さらに浮腫形成、例えば肺浮腫、腎浮腫または心不全関連浮腫、および例えば血栓溶解治療、経皮経管動脈形成術（PTA）および経皮的経管的冠動脈形成術（PTCA）、心臓移植およびバイパス手術後の再狭窄の予防および／または処置に使用され得る。

【0052】

さらに本発明化合物は、利尿剤としての使用および電解質障害、例えば高カルシウム血症に適切である。

【0053】

さらに本発明化合物は、真性糖尿病および糖尿病続発症、例えば神経障害および腎障害

10

20

30

40

50

、急性および慢性腎不全、および慢性腎臓機能不全の予防および／または処置に使用され得る。

【0054】

さらに本発明は、疾患、特に前述の疾患の処置および／または予防についての本発明化合物の使用に関する。

【0055】

さらに本発明は、疾患、特に前述の疾患の処置および／または予防用の医薬の製造を目的とする本発明化合物の使用に関する。

【0056】

さらに本発明は、本発明化合物の少なくとも1種の有効量を使用することによる、疾患、特に前述の疾患の処置および／または予防方法に関する。

10

【0057】

本発明化合物は、単独または、必要ならば他の有効成分と組み合わせて使用され得る。さらに本発明は、特に前述の疾患の処置および／または予防を目的とする、本発明化合物の少なくとも1種および1種またはそれ以上のさらなる有効成分を含む医薬に関するものである。組み合わせに適切な有効成分は、例えば、そして好ましくは、ACE阻害剤、レニン阻害剤、アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト、ベータ遮断薬、アセチルサリチル酸、利尿剤、カリウム補給剤、カルシウムアンタゴニスト、スタチン、ジギタリス（ジゴキシン）誘導体、カルシウム感受性増強薬、例えばレボシメندان、硝酸塩、抗凝固薬、抗不整脈薬、血管拡張剤および血栓溶解剤である。

20

【0058】

さらに本発明は、本発明の少なくとも1種の化合物を、通常1種またはそれ以上の不活性、非毒性で医薬上適切な補助剤と一緒に含む医薬、および前述の目的についてのその使用に関する。

【0059】

本発明化合物は、全身および／または局所効果を有し得る。この目的の場合、それらは、適切な方法、例えば経口、非経口、肺、鼻、舌下、口腔、頬、直腸、皮膚、経皮、結膜または耳経路で、またはインプラントまたはステントとして投与され得る。

【0060】

本発明化合物は、これらの投与経路に適切な投与形態で投与され得る。

30

【0061】

経口投与に適切なのは、先行技術に従って機能し、迅速に、および／または改変された方法で本発明化合物を送達し、本発明化合物の結晶および／または非結晶および／または溶解形態を含む投与形態、例えば錠剤（例えば、胃液に耐用性であるか、または不溶性であるか、またはゆっくりと溶解し、本発明化合物の放出を制御するコーティングを有する非コーティングまたはコーティング錠剤）、口内で急速に崩壊する錠剤、またはフィルム／カシェ剤、フィルム／凍結乾燥物、カプセル剤（例えばハードまたはソフトゼラチンカプセル剤）、糖衣錠、顆粒、ペレット、散剤、エマルジョン、懸濁液、エロゾルまたは溶液である。

【0062】

非経口投与は、吸収段階を回避（例、静脈内、動脈内、心臓内、脊椎内または腰椎内）して、または吸収を封入（例、筋肉内、皮下、皮内、経皮または腹腔内）して行われ得る。非経口投与に適切な投与形態は、特に、溶液、懸濁液、エマルジョン、凍結乾燥物または滅菌粉末形態での注射および注入用調製物である。

40

【0063】

他の投与経路に適切なのは、例えば、吸入用医薬形態（特に粉末吸入器、ネブライザー）、点鼻薬、溶液、スプレー；口腔、舌下または頬側投与用錠剤、フィルム／カシェ剤またはカプセル剤、坐薬、耳および眼用調製物、腔カプセル剤、水性懸濁液（ローション、振盪混合物）、新油性懸濁液、軟膏、クリーム、経皮治療システム（例えば、パッチ）、ミルク、ペースト、泡沫、散布剤、インプラントまたはステントである。

50

【0064】

経口または非経口投与、特に経口投与が好ましい。

【0065】

本発明化合物は、上記投与形態に変換され得る。これは、不活性、非毒性の医薬上適切な補助剤と混合することにより、自体公知の方法で行われ得る。これらの補助剤には、特に担体（例えば、微晶性セルロース、乳糖、マンニトール）、溶媒（例、液体ポリエチレングリコール）、乳化剤および分散剤または湿潤剤（例えばドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレエート）、結合剤（例えばポリビニルピロリドン）、合成および天然ポリマー（例えばアルブミン）、安定剤（例、酸化防止剤、例えばアスコルビン酸）、着色剤（例、無機顔料、たとえば酸化鉄）および矯正着香剤および／または芳香剤がある。

10

【0066】

一般的に、有効な結果を得るためには、非経口投与時に、体重に基づき約0.001～1mg/kg、好ましくは約0.01～0.5mg/kgの量を投与すると有利であることが判明している。経口投与時、用量は、体重に基づくと約0.01～100mg/kg、好ましくは約0.01～20mg/kg、特に好ましくは0.1～10mg/kgである。

【0067】

しかしながら、適切な場合には、特に体重、投与経路、有効成分に対する個々の応答、調製物のタイプ、および投与を行う時間または間隔に応じて、示された量から逸脱することが必要であり得る。すなわち、前述の最小量に満たない量で事足りる場合もあれば、前述の上限を超えなければならない場合もあり得る。比較的大量を投与する場合、これらを1日当たり複数回の単用量で分配するのが賢明であり得る。

20

【0068】

以下に例として挙げた実施態様により、本発明を説明する。本発明は、実施例に限定されるわけではない。

【0069】

以下の試験および実施例におけるパーセンテージデータは、特に断らなければ、重量によるパーセンテージであり、部とあるは重量部である。溶媒比、希釈率および液体／液状溶液の濃度データは、それぞれの場合において体積に基づいている。

【実施例】

30

【0070】

A. 実施例

略語および頭字語：

【表 1】

A c	アセチル	
A I B N	2,2'-アゾビス-2-メチルプロパンニトリル	
c a t.	触媒的	
c o n c.	濃縮	
C I	化学的イオン化 (MSで)	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMS O	ジメチルスルホキシド	
e e	鏡像体過剰率	
E S I	エレクトロスプレーイオン化 (MSで)	10
G C-MS	ガスクロマトグラフィー-質量分析法	
h	時間	
H P L C	高圧、高速液体クロマトグラフィー	
L C-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析法	
m i n	分	
MS	質量分析法	
NMR	核磁気共鳴分光	
R _f	保持指数 (T L Cで)	
R _t	保持時間 (H P L Cで)	
R T	室温	20
T H F	テトラヒドロフラン	
T L C	薄層クロマトグラフィー	

【0071】

L C-MS、G C-MSおよびH P L C方法：

方法 1 (L C-MS)

MS 器具タイプ：Micromass ZQ；H P L C 器具タイプ：Waters Alliance 2795；
 カラム：Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm×4 mm；溶離液 A：
 1 リットルの水+0.5 ml の 50 % 蟻酸、溶離液 B：1 リットルのアセトニトリル+0.5 ml の 50 % 蟻酸；
 勾配：0.0 分 90 % A→2.5 分 30 % A→3.0 分 5 % A→4.5 分 5 % A；流速：0.0 分 1 ml / 分→2.5 分 / 3.0 分 / 4.5 分 2 ml / 分；オーブン：50 °C；UV 検出：210 nm。 30

【0072】

方法 2 (L C-MS)

MS 器具タイプ：Micromass ZQ；H P L C 器具タイプ：H P 1100 Series；U V D A D；
 カラム：Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm×4 mm；溶離液 A：1 リットルの水+0.5 ml の 50 % 蟻酸、
 溶離液 B：1 リットルのアセトニトリル+0.5 ml の 50 % 蟻酸；勾配：0.0 分 90 % A→2.5 分 30 % A→3.0 分 5 % A→4.5 分 5 % A；
 流速：0.0 分 1 ml / 分→2.5 分 / 3.0 分 / 4.5 分 2 ml / 分；オーブン：50 °C；UV 検出：210 nm。 40

【0073】

方法 3 (L C-MS)

器具：HPLC Agilent Series 1100 を備えた Micromass Quattro L C Z；カラム：Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm×4 mm；溶離液 A：1 リットルの水+0.5 ml の 50 % 蟻酸、
 溶離液 B：1 リットルのアセトニトリル+0.5 ml の 50 % 蟻酸；勾配：0.0 分 90 % A→2.5 分 30 % A→3.0 分 5 % A→4.5 分 5 % A；
 流速：0.0 分 1 ml / 分→2.5 分 / 3.0 分 / 4.5 分 2 ml / 分；オーブン：50 °C；UV 検出：208-400 nm。

【0074】

方法4 (HPLC、鏡像体分離)

カラム：670mm×40mm、キラルセクター ポリ (N-メタクリロイル-L-ロイシン1-メンチルアミド) に基づくキラルシリカゲル相；溶離剤：酢酸エチル；温度：24℃；流速：80ml/分；UV検出：280nm。

【0075】

方法5 (HPLC、鏡像体分離)

カラム：670mm×40mm、セクター ポリ (N-メタクリロイル-L-ロイシン1-メンチルアミド) に基づくキラルシリカゲル相；溶離剤：酢酸エチル；温度：24℃；流速：50ml/分；UV検出：254nm。

【0076】

方法6 (HPLC、鏡像体分離)

カラム：670mm×40mm、セクター ポリ (N-メタクリロイル-L-ロイシン1-メンチルアミド) に基づくキラルシリカゲル相；溶離剤：酢酸エチル；温度：24℃；流速：80ml/分；UV検出：280nm。

【0077】

方法7 (HPLC、鏡像体分離)

カラム：250mm×4.6mm、セクター ポリ (N-メタクリロイル-L-ロイシン1-メンチルアミド) に基づくキラルシリカゲル相；溶離剤：イソヘキサン/酢酸エチル2：1；温度：24℃；流速：2ml/分；UV検出：270nm。

【0078】

方法8 (GC-MS)

器具：Micromass GCT、GC 6890；カラム：Restek RTX-35MS、30m×250μm×0.25μm；ヘリウムによる一定流速：0.88ml/分；オープン：60℃；引入れ口：250℃；勾配：60℃ (0.30分間維持)、50℃/分→120℃、16℃/分→250℃、30℃/分→300℃ (1.7分間維持)。

【0079】

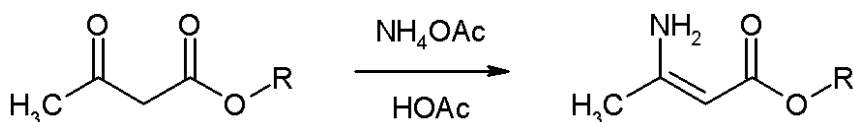
典型的実施態様

構造上可能な場合、そして特に断らなければ、出発材料または中間体として使用されるアルケンは、E/Z混合物形態である。

【0080】

3-アミノクロトン酸エステルの一般的製造方法：

【化17】



2当量の酢酸アンモニウムおよび0.9当量の氷酢酸を、トルエン中の適切なアセト酢酸エステルの溶液に加え、混合物を一晩水トラップにより還流下で攪拌する。冷却後、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム溶液および塩化ナトリウム溶液で連続的に洗浄する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。それ以上精製せず残渣を使用する。

【0081】

実施例1

5-シアノ-2,6-ジメチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

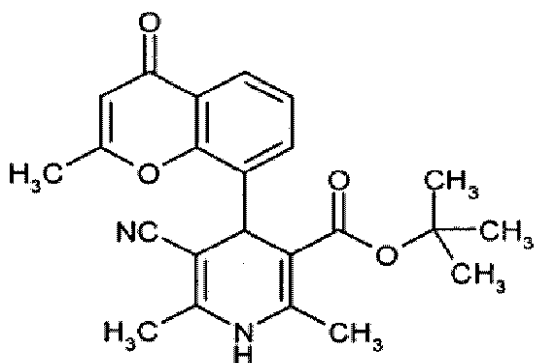
10

20

30

40

【化 18】



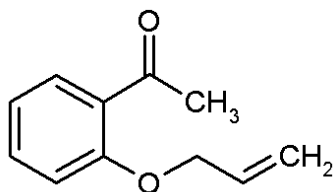
10

【0082】

段階 1 a) :

1 - [2 - (アリルオキシ) フェニル] エタノン

【化 19】



20

542 g (3.9 mol) の 2-ヒドロキシアセトフェノン、24 時間、アセトン 2.4 リットル中の 592 g (4.9 mol) の臭化アリル、1000 g (7.2 mmol) の炭酸カリウムおよび 13.2 g (79 mmol) のヨウ化カリウムと共に還流温度に加熱する。室温に冷却後、濾過し、溶媒を真空除去する。残渣をトルエンに溶かし、10% 強度の水酸化ナトリウム溶液および水で洗浄する。濃縮後、689 g (理論値の 98%) の標記化合物を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.68 (s, 3H), 4.68 (dd, 2H), 5.89 (dd, 2H), 6.09 (m, 1H), 6.99 (dd, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.71 (d, 1H)。

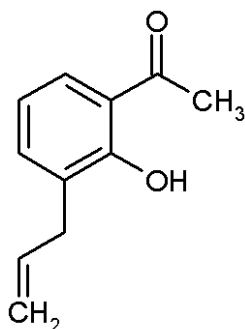
30

【0083】

段階 1 b) :

1 - (3-アリル-2-ヒドロキシフェニル) エタノン

【化 20】



40

160 g (0.9 mol) の 1 - [2 - (アリルオキシ) フェニル] エタノンを、4 時間金属浴中において 230 ~ 240 °C で攪拌する。室温に冷却後、生成物を 140 °C および 0.4 mbar で薄膜蒸発器により蒸留する。155 g (理論値の 97%) の標記化合物を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.68 (s, 3H), 3.44 (d, 2H), 5.09 (m, 2H), 6.01 (m, 1H), 6.85 (t, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 12.61 (s, 1H)。

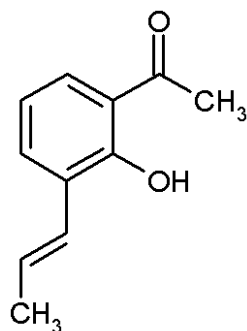
【0084】

50

段階 1 c) :

1- {2-ヒドロキシ-3- [(1E)-プロパー1-エン-1-イル] フェニル} エタノン

【化 2 1】



10

40 g (227 mmol) の 1-(3-アリル-2-ヒドロキシフェニル) エタノンを、120 ml のトルエンに溶かし、2.17 g (5.6 mmol) のビス(ベンゾニトリル)ジクロロパラジウム(II)を加える。反応混合物を120℃で一晩加熱する。室温に冷却後、キーゼルグールで濾過し、溶媒を真空除去する。20.9 g (理論値の95%)の標記化合物を得、それ以上精製せずに次の段階で反応させる。

LC-MS (方法1) : $R_t = 2.36$ 分 ; $[M+H]^+ = 177$

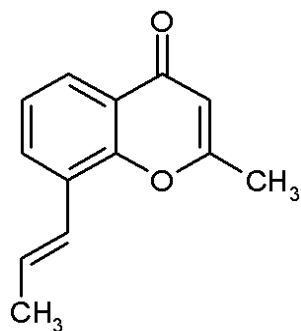
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.91$ (dd, 3H), 2.63 (s, 3H), 6.32 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 7.59 (m, 2H), 12.74 (s, 1H)。

【0085】

段階 1 d) :

2-メチル-8- [(1E)-プロパー1-エン-1-イル] -4H-クロメン-4-オン

【化 2 2】



30

12.52 g (313.2 mmol) の60%水素化ナトリウム(鉱油中の懸濁液)を、アルゴン下10℃で300 mlの無水THF中に導入する。18.4 g (104.4 mmol) の1- {2-ヒドロキシ-3- [(1E)-プロパー1-エン-1-イル] フェニル} エタノンを懸濁液にゆっくりと滴下する。15分後、9 g (114.9 mmol) の塩化アセチルを加える。反応混合物を室温で一晩攪拌する。それを300 mlの水で加水分解し、酢酸エチルで数回抽出する。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。次いで、溶媒を真空中で除去する。残渣を200 mlのメタノール中に取り、50 mlの20%強度塩酸と80℃で30分間加熱する。次いで、溶媒を真空中で除去し、残渣を400 mlの水と混合する。それをジクロロメタンで数回抽出する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで溶媒を真空中で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(移動相: ジクロロメタン/メタノール 98:2)により精製する。10.5 g (理論値の50.2%)の標記化合物を黄色油状物として得る。

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.07$ 分 ; $[M+H]^+ = 201$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.98$ (dd, 3H), 2.43 (s, 3H), 6.18 (s, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.85 (dd, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.72 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H)。

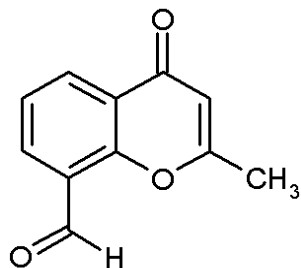
50

【0086】

段階1e) :

2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド

【化23】



10

18.5 g (62.8 mmol) の2-メチル-8-[(1E)-プロパー1-エン-1-イル]-4H-クロメン-4-オンを、400 ml のジクロロメタンに溶かし、-60 °Cに冷却する。オゾン反応溶液中に30分間通す。次いで、ジメチルスルフィドを反応混合物に加える。室温に温めた後、溶媒を真空除去し、残渣を少量のメタノール中でスラリー化する。濾過後に残存する固体をジエチルエーテルから再結晶化する。9.1 g (理論値の77.4%) の標記化合物を得る。

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.31$ 分; $[M+H]^+ = 189$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.48$ (s, 3H), 6.27 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.46 (dd, 1H), 10.67 (s, 1H)。

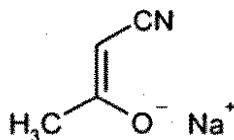
20

【0087】

段階1f) :

1-シアノプロパー1-エン-2-オレイン酸ナトリウム

【化24】



30

6.9 g (300.9 mmol) のナトリウムをアルゴン下で300 ml の無水メタノール中にゆっくり導入する。ナトリウムを完全に溶解させた後、25 g (300.9 mmol) の5-メチルイソキサゾールを5分にわたって滴下する。混合物を室温で一晩攪拌する。溶媒を真空除去後、生成物は無色固体となる。31 g (理論値の99%) を得、これをそれ以上精製せず使用する。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.18$ (s, 1H), 1.51 (s, 3H)。

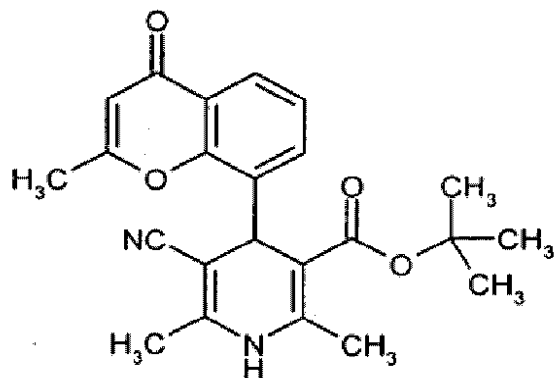
【0088】

段階1g) :

5-シアノ-2,6-ジメチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル

40

【化 2 5】



10

100 mg (0.53 mmol) の 2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒドを 5 ml の 2-プロパノール中の 55.8 mg (0.53 mmol) の 1-シアノプロプ-1-エン-2-オレイン酸ナトリウム、83.5 mg (0.53 mmol) の 3-アミノクロトン酸 tert-ブチルおよび 31.9 mg (0.53 mmol) の酢酸に溶解させ、アルゴン下で 4 時間還流温度に加熱する。溶媒を真空除去し、残渣を分取 HPLC により精製する。89 mg (理論値の 42%) の表題化合物を黄色固体として得る。LC-MS (方法 2) : $R_t = 2.31$ 分 ; $[M+H]^+ = 393$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 1.07$ (s, 9H), 1.97 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 5.12 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 9.18 (s, 1H)。

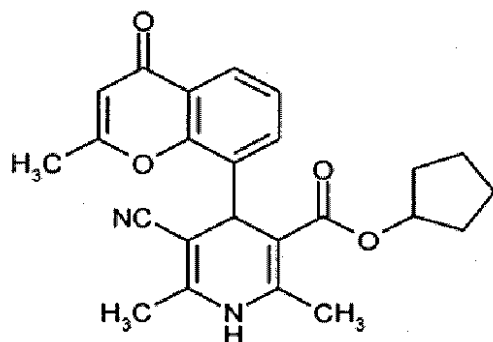
20

【0089】

実施例 2

5-シアノ-2,6-ジメチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸シクロペンチル

【化 2 6】



30

100 mg (0.53 mmol) の 2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒドを 5 ml の 2-プロパノール中の 55.8 mg (0.53 mmol) の 1-シアノプロプ-1-エン-2-オレイン酸ナトリウム、89.9 mg (0.53 mmol) の 3-アミノクロトン酸シクロペンチルおよび 31.9 mg (0.53 mmol) の酢酸に溶解させ、アルゴン下で 4 時間還流温度に加熱する。溶媒を真空除去し、残渣を分取 HPLC により精製する。35 mg (理論値の 16%) の表題化合物を黄色固体として得る。

40

LC-MS (方法 2) : $R_t = 2.32$ 分 ; $[M+H]^+ = 405$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 0.89$ (m, 2H), 1.42 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.89 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 9.27 (s, 1H)。

【0090】

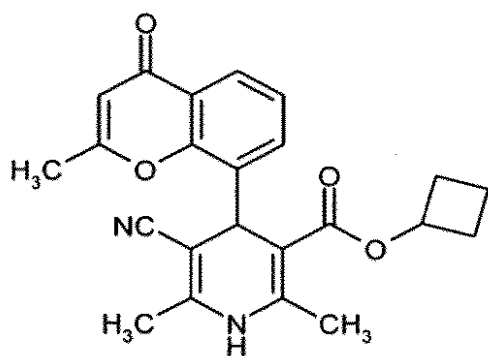
実施例 3

5-シアノ-2,6-ジメチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8

50

－イル)－1,4-ジヒドロピリジン－3-カルボン酸シクロブチル

【化27】



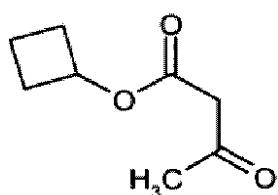
10

【0091】

段階3a) :

3-オキシ酪酸シクロブチル

【化28】



20

11.82 g (83.21 mmol) の2,2,6-トリメチル-1,3-ジオキシン-4-オンおよび6 g (83.21 mmol) のシクロブタノールをアルゴン下で4時間トルエン(25 ml)中で還流温度で攪拌する。溶媒を真空除去する。13 gの黄色油状物を得、それ以上精製せず使用する。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.53 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 5.03 (m, 1H)。

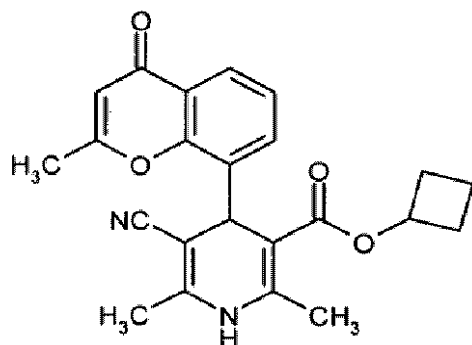
【0092】

30

段階3b) :

5-シアノ-2,6-ジメチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸シクロブチル

【化29】



40

60 mg (0.32 mmol) の2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒドを5 mlの2-プロパノール中の49.7 mg (0.32 mmol) の3-オキシ酪酸シクロブチル、26.2 mg (0.32 mmol) の3-アミノクロトニトリルおよび19.1 mg (0.32 mmol) の酢酸に溶解させ、アルゴン下で4時間還流温度に加熱する。溶媒を真空除去し、残渣を分取HPLCにより精製する。64 mg (理論値の51%)の表題化合物を黄色固体として得る。

50

LC-MS (方法1) : $R_t = 2.02$ 分 ; $[M+H]^+ = 391$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 1.35$ (m, 1H), 1.45 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.7 (q, 1H), 5.13 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 9.32 (s, 1H)。

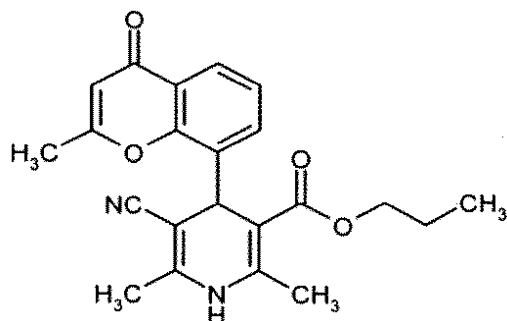
【0093】

実施例 4

5-シアノ-2,6-ジメチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸プロピル

【化30】

10



700 mg (3.7 mmol) の 2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒドを 20 ml の 2-プロパノール中の 536 mg (3.7 mmol) の 3-オキソ酪酸プロピル、205 mg (3.7 mmol) の 3-アミノクロトニトリルおよび 223 mg (3.7 mmol) の 酢酸に溶解させ、アルゴン下で 16 時間還流温度に加熱する。溶媒を真空除去し、残渣を分取 HPLC により精製する。460 mg (理論値の 32%) の表題化合物を黄色固体として得る。

20

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.92$ 分 ; $[M+H]^+ = 379$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 0.55$ (t, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 9.32 (s, 1H)。

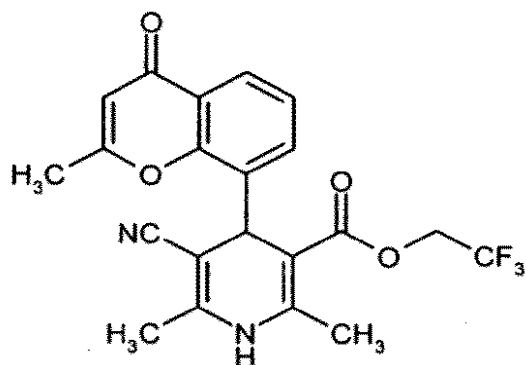
【0094】

30

実施例 5

5-シアノ-2,6-ジメチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2,2,2-トリフルオロエチル

【化31】



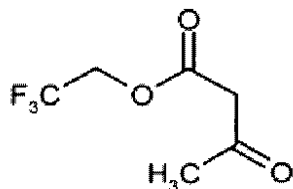
40

【0095】

段階 5 a) :

3-オキソ酪酸 2,2,2-トリフルオロエチル

【化 3 2】



実施例 3（段階 3 a）と同様にして、2,2,6-トリメチル-1,3-ジオキシン-4-オンおよび 2,2,2-トリフルオロエタノールから表題化合物を得る。

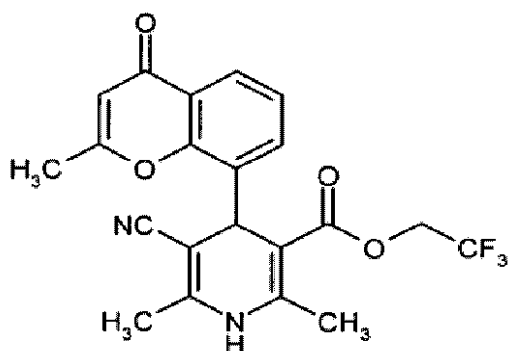
【0096】

10

段階 5 b) :

5-シアノ-2,6-ジメチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2,2,2-トリフルオロエチル

【化 3 3】



20

60 mg (0.32 mmol) of 2-methyl-4-oxo-4H-chromene-8-carbaldehyde to 5 ml of 2-propanol of 60.1 mg (0.32 mmol) of 3-oxo-2,2,2-trifluoroethyl, 26.2 mg (0.32 mmol) of 3-amino-2-cyano-5-nitrobenzotrifluoride and 19.1 mg (0.32 mmol) of acetic acid to dissolve, under argon for 4 hours reflux temperature to heat. The solvent is removed under vacuum, the residue is extracted by HPLC to purify. 103 mg (theoretical value of 77%) of the title compound as a yellow solid is obtained.

30

LC-MS (method 3): $R_t = 2.17$ min; $[M+H]^+ = 419$

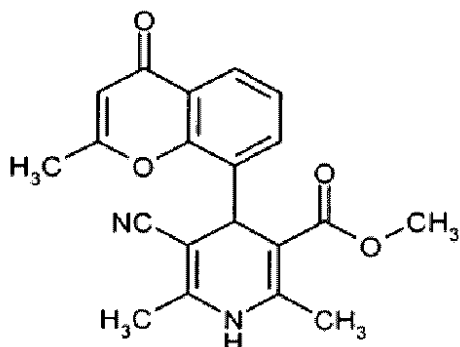
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.01$ (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.5 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 9.56 (s, 1H).

【0097】

実施例 6

5-シアノ-2,6-ジメチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル

【化 3 4】



40

100 mg (0.53 mmol) of 2-methyl-4-oxo-4H-chromene-8-car

50

ルバルデヒドを5mlの2-プロパノール中の61.7mg (0.53mmol)の3-オキソ酪酸メチル、43.6mg (0.53mmol)の3-アミノクロトニトリルおよび31.9mg (0.53mmol)の酢酸に溶解させ、アルゴン下で4時間還流温度に加熱する。室温に冷却後、結晶化した生成物を濾取し、2-プロパノールおよびジエチルエーテルで洗浄する。97mg (理論値の52%)の表題化合物を黄色固体として得る。

LC-MS (方法3): $R_t = 1.88$ 分; $[M+H]^+ = 351$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.00$ (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 5.09 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 9.38 (s, 1H)。

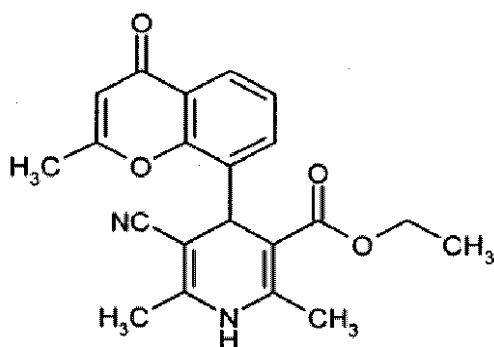
【0098】

10

実施例 7

5-シアノ-2,6-ジメチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

【化35】



20

100mg (0.53mmol)の2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒドを5mlの2-プロパノール中の69.1mg (0.53mmol)のエチル3-オキソ酪酸、43.6mg (0.53mmol)の3-アミノクロトニトリルおよび31.9mg (0.53mmol)の酢酸に溶解させ、アルゴン下で4時間還流温度に加熱する。室温に冷却後、結晶化した生成物を濾取し、2-プロパノールおよびジエチルエーテルで洗浄する。43mg (理論値の22%)の表題化合物を黄色固体として得る。

30

LC-MS (方法3): $R_t = 2.02$ 分; $[M+H]^+ = 365$

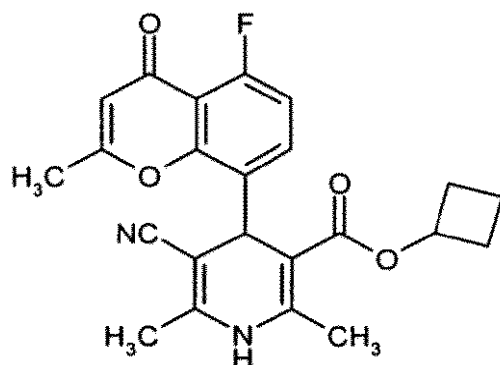
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.89$ (t, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.84 (q, 2H), 5.12 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 9.33 (s, 1H)。

【0099】

実施例 8

5-シアノ-4-(5-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸シクロブチル

【化36】



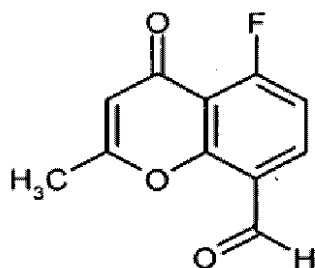
40

【0100】

50

段階 8 a) :

5-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド
【化 3 7】



10

実施例 1、段階 a-e と同様にして、1-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)エタノンから表題化合物を得る。

LC-MS (方法 3) : $R_t = 1.47$ 分 ; $[M+H]^+ = 207$

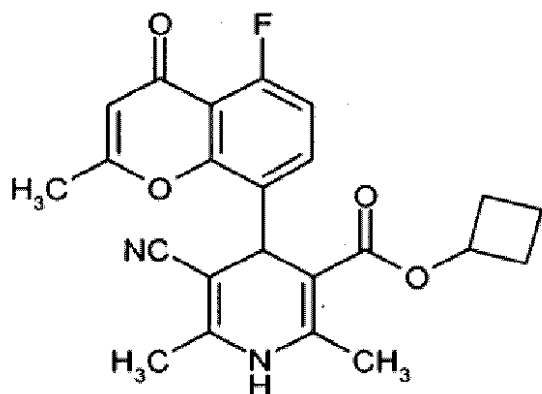
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 2.45$ (t, 3H), 6.21 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 10.57 (s, 1H)。

【0101】

段階 8 b) :

5-シアノ-4-(5-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸シクロブチル
【化 3 8】

20



30

5 ml の 2-プロパノール中の 100 mg (0.49 mmol) の 5-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド溶液を 50.96 mg (0.49 mmol) の 1-シアノプロプ-1-エン-2-オレイン酸ナトリウム、75.28 mg (0.49 mmol) のシクロブチル 3-アミノブター-2-エン酸および 0.04 ml (0.73 mmol) の酢酸と混合し、還流温度で 3 時間攪拌する。冷却後、混合物を濃縮する。残渣をジクロロメタン中にとり、水で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。得られる残渣をジエチルエーテルから結晶化する。ベージュ色の結晶を吸引濾過し、40 °C で真空乾燥オーブン中で乾燥させる。120.5 mg (理論値の 60.8 %)

40

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.98$ 分 ;

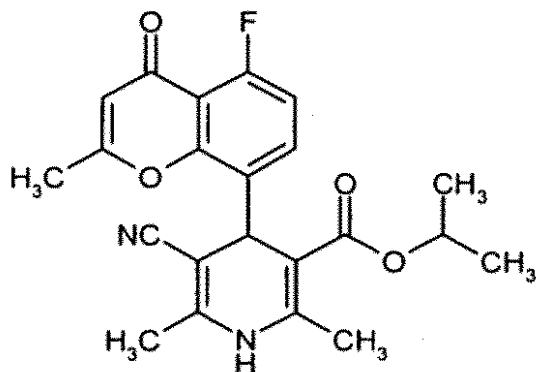
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 9.51$ (1H, s), 7.56 (1H, dd), 7.2 (1H, dd), 6.23 (1H, s), 5.08 (1H, s), 4.71 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.15 (1H, m), 2.01 (3H, s), 1.79 (1H, m), 1.63-1.31 (4H, m)。

【0102】

実施例 9

5-シアノ-4-(5-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸イソプロピル

【化 3 9】



10

5 ml の 2-プロパノール中の 100 mg (0.49 mmol) の 5-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド溶液を 50.96 mg (0.49 mmol) の 1-シアノプロプ-1-エン-2-オレイン酸ナトリウム、69.45 mg (0.49 mmol) の 3-アミノクロトン酸イソプロピルおよび 0.04 ml (0.73 mmol) の酢酸と混合し、還流温度で 3 時間攪拌する。冷却後、混合物を濃縮する。残渣をジクロロメタン中にとり、水で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。得られる残渣をジエチルエーテルから結晶化する。ベージュ色の結晶を吸引濾過し、40℃で真空乾燥オープン中で乾燥させる。88.1 mg (理論値の 45.8%) の表題化合物を得る。

20

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.9$ 分 ;

MS (ESIpos) : $m/z = 397$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 9.41$ (1H, s), 7.53 (1H, dd), 7.19 (1H, dd), 6.23 (1H, s), 5.08 (1H, s), 4.65 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.0 (3H, s), 1.06 (3H, d), 0.7 (3H, d)。

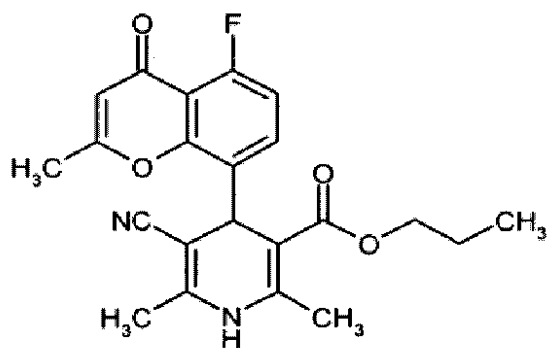
【 0 1 0 3 】

実施例 10

5-シアノ-4-(5-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸プロピル

30

【化 4 0】



40

5 ml の 2-プロパノール中の 100 mg (0.49 mmol) の 5-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド溶液を 50.96 mg (0.49 mmol) の 1-シアノプロプ-1-エン-2-オレイン酸ナトリウム、69.45 mg (0.49 mmol) の 3-アミノクロトン酸プロピルおよび 0.04 ml (0.73 mmol) の酢酸と混合し、還流温度で 3 時間攪拌する。冷却後、混合物を濃縮する。残渣をジクロロメタン中にとり、水で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。得られる残渣をジエチルエーテルから結晶化する。ベージュ色の結晶を吸引濾過し、40℃で真空乾燥オープン中で乾燥させる。112.9 mg (理論値の 58.7%) の表題化合物を得る。

50

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.92$ 分 ;

MS (ESIpos) : $m/z = 397$ $[M+H]^+$

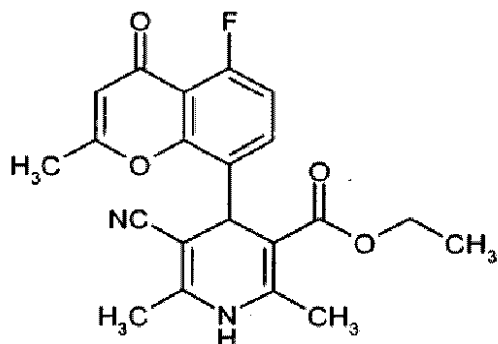
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 9.45$ (1H, s), 7.50 (1H, dd), 7.18 (1H, dd), 6.22 (1H, s), 5.1 (1H, s), 3.77 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.31 (2H, m), 0.58 (3H, t)。

【0104】

実施例 11

5-シアノ-4-(5-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

【化41】



5 ml の 2-プロパノール中の 100 mg (0.49 mmol) の 5-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド溶液を 50.96 mg (0.49 mmol) の 1-シアノプロプ-1-エン-2-オレイン酸ナトリウム、62.65 mg (0.49 mmol) の 3-アミノクロトン酸エチルおよび 0.04 ml (0.73 mmol) の酢酸と混合し、還流温度で 3 時間攪拌する。冷却後、混合物を濃縮する。残渣をジクロロメタン中にとり、水で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。得られる残渣をジエチルエーテルから結晶化する。ベージュ色の結晶を吸引濾過し、40℃で真空乾燥オーブン中で乾燥させる。120.7 mg (理論値の 65.1%) の表題化合物を得る。

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.77$ 分 ;

MS (ESIpos) : $m/z = 383$ $[M+H]^+$

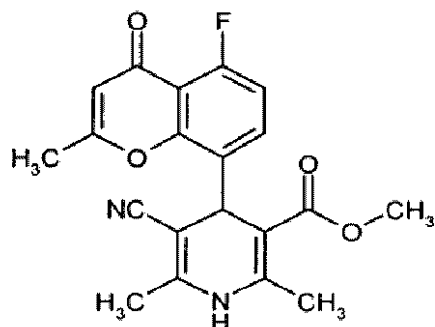
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 9.54$ (1H, s), 7.51 (1H, dd), 7.18 (1H, dd), 6.22 (1H, s), 5.07 (1H, s), 3.85 (2H, q), 2.36 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.0 (3H, s), 0.92 (3H, t)。

【0105】

実施例 12

5-シアノ-4-(5-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル

【化42】



5 ml の 2-プロパノール中の 100 mg (0.49 mmol) の 5-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド溶液を 50.96 mg (0.4

9 mmol) の 1-シアノプロプ-1-エン-2-オレイン酸ナトリウム、55.84 mg (0.49 mmol) の 3-アミノクロトン酸メチルおよび 0.04 ml (0.73 mmol) の酢酸と混合し、還流温度で 3 時間攪拌する。冷却後、混合物を濃縮する。残渣をジクロロメタン中にとり、水で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。得られる残渣をジエチルエーテルから結晶化する。ベージュ色の結晶を吸引濾過し、40℃で真空乾燥オーブン中で乾燥させる。128.3 mg (理論値の 71.8%) の表題化合物を得る。

LC-MS (方法 2) : $R_t = 1.89$ 分 ;

MS (ESI pos) : $m/z = 369$ $[M+H]^+$

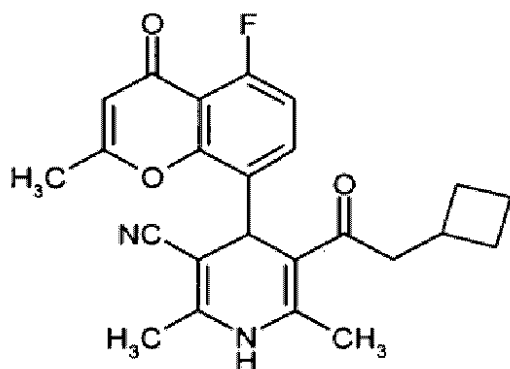
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 9.61$ (1H, s), 7.48 (1H, dd), 7.16 (1H, dd), 6.21 (1H, s), 5.04 (1H, s), 3.43 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.01 (3H, s)。

【0106】

実施例 13

5-(シクロブチルアセチル)-4-(5-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

【化 43】

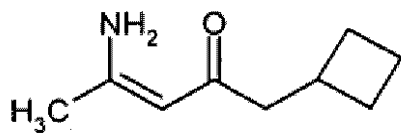


【0107】

段階 13 a) :

4-アミノ-1-シクロブチルペンタ-3-エン-2-オン

【化 44】



実施例 14 (段階 14 a) と同様にして 5-(シクロブチルメチル)-3-メチルイソキサゾール [C. Kashima et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 46, 310-313 (1973) と同様にして得られる] から製造を実施する。

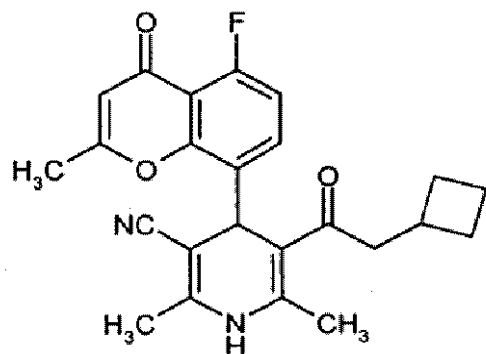
GC-MS (方法 8) : $R_t = 7.03$ 分 ; MS (CI pos) : $m/z = 154$ $[M+H]^+$ 。

【0108】

段階 13 b) :

5-(シクロブチルアセチル)-4-(5-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

【化 4 5】



10

5 ml の 2-プロパノール中の 100 mg (0.49 mmol) の 5-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド溶液を 50.96 mg (0.49 mmol) の 1-シアノプロプ-1-エン-2-オレイン酸ナトリウム、92.90 mg (0.49 mmol) の 4-アミノ-1-シクロブチルペンタ-3-エン-2-オンおよび 0.04 ml (0.67 mmol) の酢酸と混合し、還流温度で 3 時間攪拌する。冷却後、混合物を濃縮する。得られる残渣を Analogix カートリッジ (F12M) (移動相: シクロヘキサン/酢酸エチル 2:1) で精製する。40.4 mg (理論値の 20.5%) の表題化合物を黄色結晶として得る。

LC-MS (方法 2): $R_t = 2.23$ 分;

20

MS (ESI pos): $m/z = 407$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.29$ (1H, s), 7.45 (1H, dd), 7.17 (1H, dd), 6.22 (1H, s), 5.18 (1H, s), 2.71 (1H, dd), 2.45 (1H, dd), 2.39 (3H, s), 2.37 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.29 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.96-1.79 (2H, m), 1.78-1.59 (2H, m), 1.52-1.29 (2H, m)。

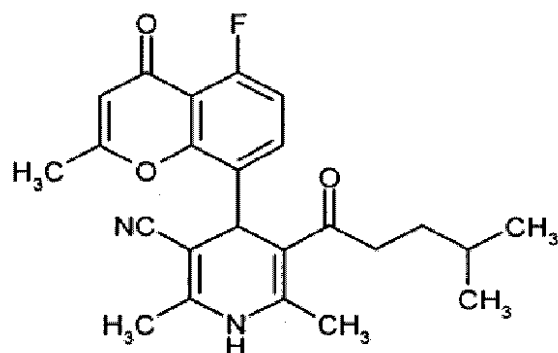
【0109】

実施例 14

4-(5-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-5-(4-メチルペンタノイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

30

【化 4 6】



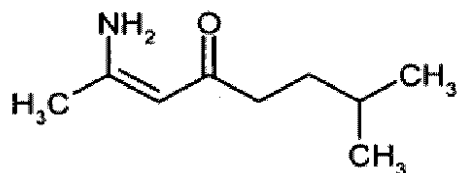
40

【0110】

段階 14a):

2-アミノ-7-メチルオクト-2-エン-4-オン

【化 4 7】



3-メチル-5-(3-メチルブチル)イソキサゾール (3.90 g、25.5 mmol) [C. Kashima et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 46, 310-313 (1973)と同様にして合成] を80 mlのエタノール中に導入し、酸化白金 (IV) 触媒 (390 mg、1.72 mmol) を加え、混合物を2時間大気圧水素下で水素化する (わずかに発熱反応)。触媒を濾取し、濾液を濃縮し、残渣をBiotage 40 Mカートリッジ (移動相: イソヘキサン/酢酸エチル 3: 1) でのクロマトグラフィーにより精製する。生成物画分を濃縮する。得られる残渣は油状物であり、これを短期間後、結晶化する。真空乾燥し、3.41 g (理論値の86%) の表題化合物を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.71 (br. s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.95 (br. s, 1H), 2.26 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.63-1.42 (m, 3H), 0.89 (d, 6H)

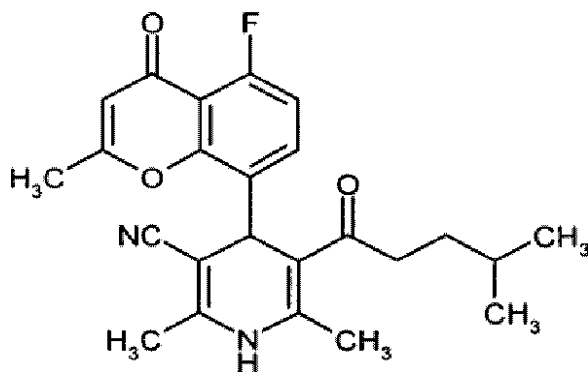
GC-MS (方法8): R_t = 6.21 分; MS (CI pos): m/z = 156 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0111】

段階14b):

4-(5-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-5-(4-メチルペンタノイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

【化 4 8】



5 ml の2-プロパノール中の100 mg (0.49 mmol) の5-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド溶液を50.96 mg (0.49 mmol) の1-シアノプロプ-1-エン-2-オレイン酸ナトリウム、75.3 mg (0.49 mmol) の2-アミノ-7-メチルオクト-2-エン-4-オンおよび0.04 ml (0.73 mmol) の酢酸と混合し、還流温度で3時間攪拌する。冷却後、混合物を濃縮する。残渣をジクロロメタン中にとり、水で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。得られる残渣をジエチルエーテルから結晶化する。黄色結晶を吸引濾過し、さらにAnalogixカートリッジ (F12M) (移動相: シクロヘキサン/酢酸エチル 2: 1) で精製する。75.2 mg (理論値の38.1%) の表題化合物を得る。

LC-MS (方法2): R_t = 2.31 分;

MS (ESI pos): m/z = 409 $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.3 (1H, s), 7.45 (1H, dd), 7.19 (1H, dd), 6.22 (1H, s), 5.12 (1H, s), 2.5-2.4 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.3 (3H, s), 2.2-2.09 (1H,

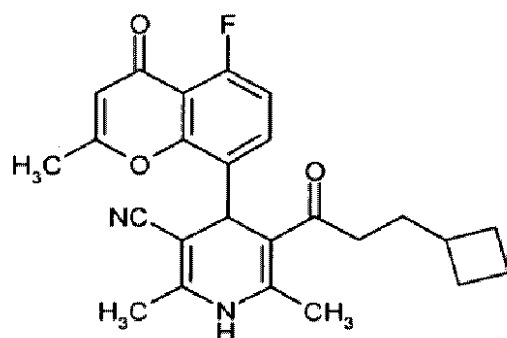
m), 2.0 (3H, s), 1.37-1.0 (3H, m)。

【0112】

実施例 15

5-(3-シクロブチルプロパノイル)-4-(5-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

【化49】



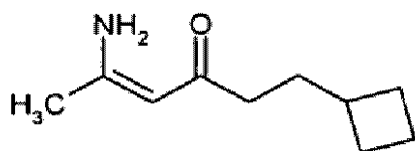
10

【0113】

段階 15 a) :

5-アミノ-1-シクロブチルヘキサ-4-エン-3-オン

【化50】



20

実施例 14 (段階 14 a) と同様にして、5-(2-シクロブチルエチル)-3-メチルイソキサゾール [C. Kashima et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 46、310-313 (1973) と同様にして得られる] から製造を実施する。

GC-MS (方法 8) : $R_t = 7.82$ 分 ; MS (CIPoS) : $m/z = 168$ [M+H]⁺。

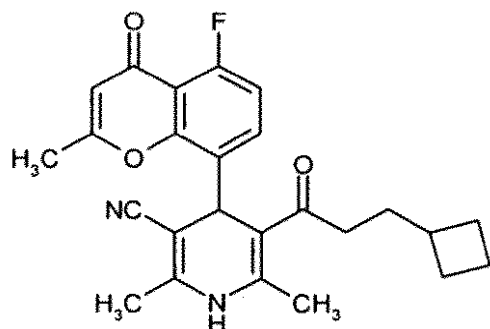
30

【0114】

段階 15 b) :

5-(3-シクロブチルプロパノイル)-4-(5-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

【化51】



40

5 ml の 2-プロパノール中の 100 mg (0.49 mmol) の 5-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド溶液を 50.96 mg (0.49 mmol) の 1-シアノプロプ-1-エン-2-オレイン酸ナトリウム、81.12 mg (0.49 mmol) の 5-アミノ-1-シクロブチルヘキサ-4-エン-3-オンお

50

よび 0.04 ml (0.73 mmol) の酢酸と混合し、還流温度で 3 時間攪拌する。冷却後、混合物を濃縮する。残渣をジクロロメタン中にとり、水で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。得られる残渣をジエチルエーテルから結晶化する。黄色結晶を吸引濾過し、さらに Analogix カートリッジ (F12M) (移動相: シクロヘキサン/酢酸エチル 2:1) で精製する。60.2 mg (理論値の 29.5%) の表題化合物を得る。

LC-MS (方法 2): $R_t = 2.38$ 分;

MS (ESI pos): $m/z = 421$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.3$ (1H, s), 7.46 (1H, dd), 7.19 (1H, dd), 6.24 (1H, s), 5.2 (1H, s), 2.38 (3H, s), 2.3 (3H, s), 2.14-1.95 (4H, m), 1.85-1.6 (5H, m), 1.46-1.22 (5H, m)。

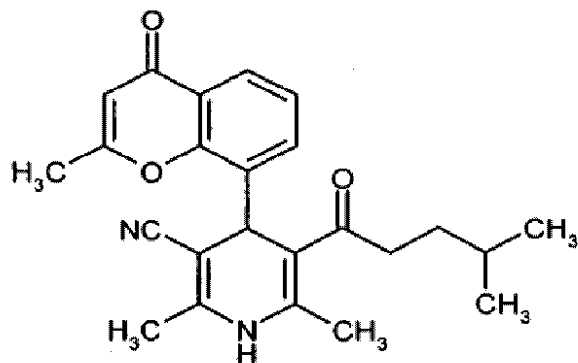
10

【0115】

実施例 16

2,6-ジメチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-5-(4-メチルペンタノイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

【化 52】



20

100 mg (0.53 mmol) の 2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒドを 5 ml の 2-プロパノール中の 55.8 mg (0.53 mmol) の 1-シアノプロプ-1-エン-2-オレイン酸ナトリウム、82.4 mg (0.53 mmol) の 2-アミノ-7-メチルオクト-2-エン-4-オン (実施例 14、段階 a) および 31.9 mg (0.53 mmol) の酢酸に溶解させ、アルゴン下で 6 時間還流温度に加熱する。溶媒を真空除去し、残渣を分取 HPLC により精製する。47 mg (理論値の 22%) の表題化合物を黄色固体として得る。

30

LC-MS (方法 1): $R_t = 2.23$ 分; $[M+H]^+ = 391$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.66$ (m, 6H), 0.85 (m, 1H), 1.07 (m, 1H), 1.26 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 5.27 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 9.28 (s, 1H)。

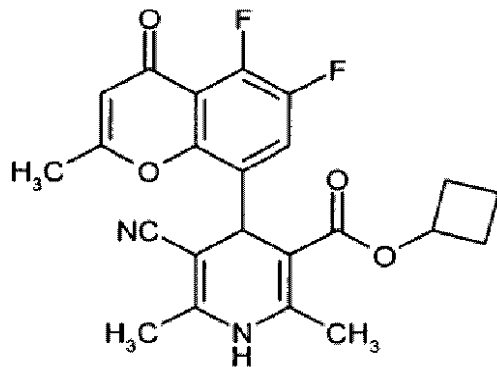
【0116】

実施例 17

5-シアノ-4-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸シクロブチル

40

【化 5 3】



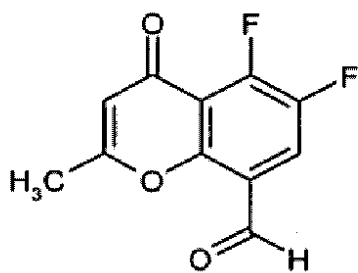
10

【0117】

段階 17 a) :

5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド

【化 5 4】



20

実施例 1、段階 a-e と同様にして、1-(2,3-ジフルオロ-6-ヒドロキシフェニル)エタノンから表題化合物を得る。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.42$ 分 ; $[M+H]^+ = 225$

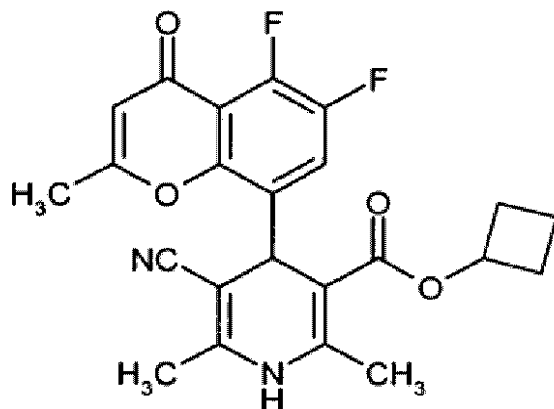
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 2.48$ (s, 3H), 6.20 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 10.56 (s, 1H)。

【0118】

段階 17 b) :

5-シアノ-4-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸シクロブチル

【化 5 5】



40

5 ml の 2-プロパノール中の 100 mg (0.45 mmol) の 5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド溶液を 46.9 mg (0.45 mmol) の 1-シアノプロプ-1-エン-2-オレイン酸ナトリウム、69.23 mg (0.45 mmol) の 3-アミノクロトン酸シクロブチルおよび 0.04 ml (0.

50

67 mmol) の酢酸と混合し、還流温度で3時間攪拌する。冷却後、混合物を濃縮する。残渣をジクロロメタン中にとり、水で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。得られる残渣をジエチルエーテルから結晶化する。黄色結晶を吸引濾過し、真空乾燥オーブン中で40℃で乾燥させる。104.4 mg (理論値の54.9%) の表題化合物を得る。

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.15$ 分 ;

MS (ESI pos) : $m/z = 427$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 9.45$ (1H, s), 7.69 (1H, t), 6.26 (1H, s), 5.11 (1H, s), 4.79-4.68 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.23-2.11 (1H, m), 1.89-1.75 (1H, m), 1.65-1.42 (4H, m)。

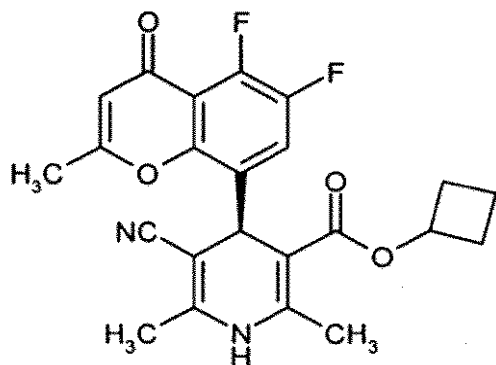
10

【0119】

実施例 18

(4S)-5-シアノ-4-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-オキシ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸シクロブチル

【化56】



20

380 mg (0.89 mmol) のラセミ混合物である5-シアノ-4-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-オキシ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸シクロブチル (実施例 17) をキラル相で分取HPLCにより鏡像体に分離する (方法4) :

30

鏡像異性体 1 (4R 配置) :

収量 : 150 mg

$R_t = 1.71$ 分.

鏡像異性体 2 (4S 配置) :

収量 : 145.1 mg

$R_t = 2.26$ 分 ; $> 99.5\%$ ee

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 9.39$ (1H, s), 7.69 (1H, t), 6.26 (1H, s), 5.11 (1H, s), 4.8-4.66 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.25-2.09 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.89-1.72 (1H, m), 1.65-1.38 (4H, m)

LC-MS (方法1) : $R_t = 2.1$ 分 ;

40

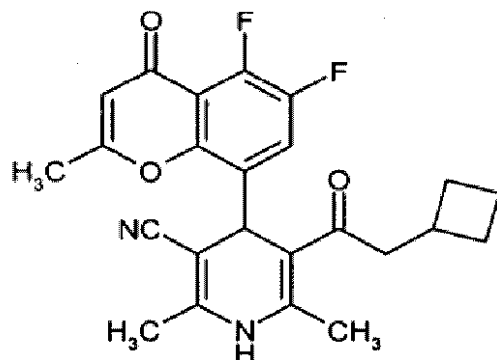
MS (ESI pos) : $m/z = 427$ $[M+H]^+$ 。

【0120】

実施例 19

5-(シクロブチルアセチル)-4-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-オキシ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

【化 5 7】



5 ml の 2-プロパノール中の 100 mg (0.45 mmol) の 5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-オキシ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド溶液を 46.9 mg (0.45 mmol) の 1-シアノプロプ-1-エン-2-オレイン酸ナトリウム、85.44 mg (0.45 mmol) の 4-アミノ-1-シクロブチルペンタ-3-エン-2-オン (実施例 13、段階 a) および 0.04 ml (0.67 mmol) の酢酸と混合し、還流温度で 3 時間撹拌する。冷却後、混合物を濃縮する。残渣を Analogix カートリッジ (F12M) (移動相: シクロヘキサン/酢酸エチル 2:1) で精製する。70.9 mg (理論値の 37.44%) の表題化合物を黄色結晶として得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.15 (1H, dd), 6.15 (2H, s), 5.32 (1H, s), 2.5 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.37-2.2 (2H, m), 2.1 (3H, s), 2.1-1.92 (2H, m), 1.92-1.55 (3H, m), 1.6-1.4 (2H, m)

LC-MS (方法 1): R_t = 2.11 分;

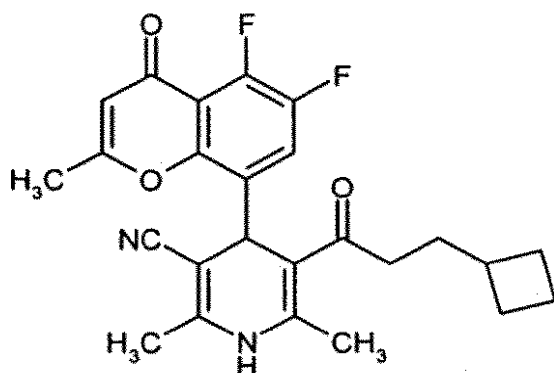
MS (ESI pos): m/z = 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0121】

実施例 20

5-(3-シクロブチルプロパノイル)-4-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-オキシ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

【化 5 8】



5 ml の 2-プロパノール中の 100 mg (0.45 mmol) の 5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-オキシ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド溶液を 46.9 mg (0.45 mmol) の 1-シアノプロプ-1-エン-2-オレイン酸ナトリウム、74.61 mg (0.45 mmol) の 5-アミノ-1-シクロブチルヘキサ-4-エン-3-オン (実施例 15、段階 a) および 0.04 ml (0.67 mmol) の酢酸と混合し、還流温度で 3 時間撹拌する。冷却後、混合物を濃縮する。残渣を Analogix カートリッジ (F12M) (移動相: シクロヘキサン/酢酸エチル 2:1) で精製する。71.2 mg (理論値の 36.4%) の表題化合物を黄色結晶として得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.14 (1H, dd), 6.15 (1H, s), 5.98 (1H, s), 5.32 (1H, s), 2.47 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.42-2.27 (2H, m), 2.1 (3H, s), 2.1-1.98 (1H, m), 1.98-1.68 (5H, m), 1.58-1.4 (3H, m)

LC-MS (方法1) : R_t = 2.26分 ;

MS (ESI pos) : m/z = 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

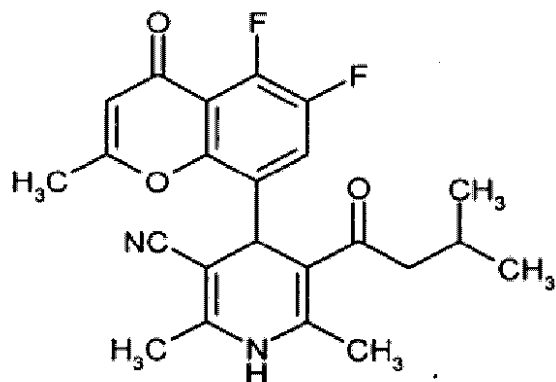
【0122】

実施例 21

4-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-5-(3-メチルブタノイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

10

【化59】



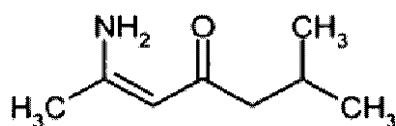
20

【0123】

段階 21a) :

2-アミノ-6-メチルヘプタ-2-エン-4-オン

【化60】



30

実施例 14 (段階 14a) と同様にして、4.50 g (32.3 mmol) の 5-イソブチル-3-メチルイソキサゾール [C. Kashima et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 46, 310-313 (1973) と同様にして得られる] から得る。

収量 : 4.02 g (88% 理論値の)

GC-MS (方法8) : R_t = 5.30分 ; MS (CI pos) : m/z = 142 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

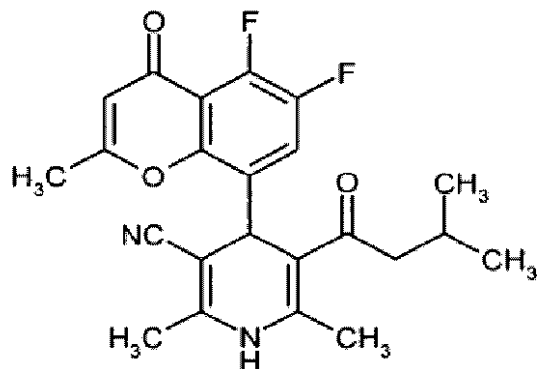
【0124】

段階 21b) :

4-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-5-(3-メチルブタノイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

40

【化 6 1】



10

5 ml の 2-プロパノール中の 100 mg (0.45 mmol) の 5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド溶液を 46.9 mg (0.45 mmol) の 1-シアノプロプ-1-エン-2-オレイン酸ナトリウム、63 mg (0.45 mmol) の 2-アミノ-6-メチルヘプター-2-エン-4-オンおよび 0.04 ml (0.67 mmol) の酢酸と混合し、還流温度で 3 時間攪拌する。冷却後、混合物を濃縮する。残渣を Analogix カートリッジ (F12M) (移動相: シクロヘキサン/酢酸エチル 2:1) で精製する。20.9 mg (理論値の 11.36%) の表題化合物を白色結晶として得る。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.2-7.1 (1H, m), 6.15 (1H, s), 5.9 (1H, s), 5.3 (1H, s), 2.48 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.38-2.28 (1H, m), 2.12-1.96 (5H, m), 0.88 (3H, d), 0.78 (3H, d)

LC-MS (方法 2): R_t = 2.34 分;

MS (ESI pos): m/z = 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

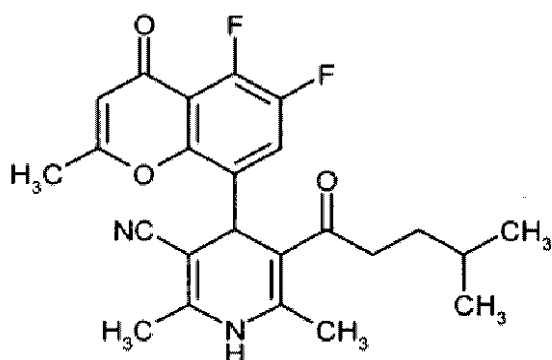
【0125】

実施例 22

4-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-5-(4-メチルペンタノイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

30

【化 6 2】



40

5 ml の 2-プロパノール中の 100 mg (0.45 mmol) の 5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド溶液を 46.9 mg (0.45 mmol) の 1-シアノプロプ-1-エン-2-オレイン酸ナトリウム、69.25 mg (0.45 mmol) の 2-アミノ-7-メチルオクト-2-エン-4-オン (実施例 14、段階 a) および 0.04 ml (0.67 mmol) の酢酸と混合し、還流温度で 3 時間攪拌する。冷却後、混合物を濃縮する。残渣を Analogix カートリッジ (F12M) (移動相: シクロヘキサン/酢酸エチル 2:1) で精製する。88.1 mg (理論値の 46.36%) の表題化合物を黄色結晶として得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.22-7.12 (1H, m), 6.15 (1H, s), 6.1 (1H, d), 5.34

50

(1H, s), 2.47 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.2-2.08 (4H, m), 1.48-1.15 (4H, m), 0.8 (6H, d)

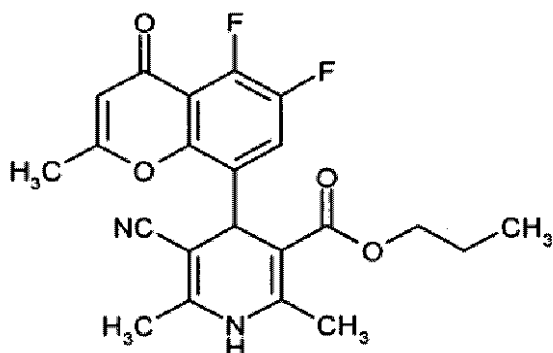
LC-MS (方法3) : $R_t = 2.17$ 分 ;

MS (ESI pos) : $m/z = 427$ [M+H]⁺。

【0126】

実施例 23

5-シアノ-4-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸プロピル
【化63】



5 ml の 2-プロパノール中の 100 mg (0.45 mmol) の 5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド溶液を 46.9 mg (0.45 mmol) の 1-シアノプロプ-1-エン-2-オレイン酸ナトリウム、63.88 mg (0.45 mmol) の 3-アミノクロトン酸プロピルおよび 0.04 ml (0.67 mmol) の酢酸と混合し、還流温度で 3 時間攪拌する。冷却後、混合物を濃縮する。残渣をジクロロメタン中にとり、水で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。得られる残渣をジエチルエーテルから結晶化する。ベージュ色の結晶を吸引濾過し、40℃で真空乾燥オープン中で乾燥させる。74.6 mg (理論値の 40.35%) の表題化合物を得る。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.47$ (1H, s), 7.61 (1H, t), 6.25 (1H, s), 5.12 (1H, s), 3.87-3.72 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.39-1.28 (2H, m), 0.6 (3H, t)

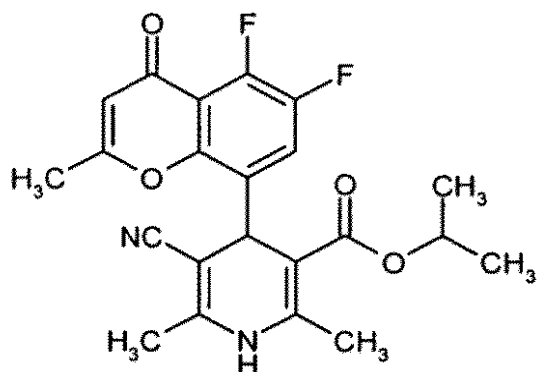
LC-MS (方法3) : $R_t = 2.11$ 分 ;

MS (ESI pos) : $m/z = 415$ [M+H]⁺。

【0127】

実施例 24

5-シアノ-4-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸イソプロピル
【化64】



5 ml の 2-プロパノール中の 100 mg (0.45 mmol) の 5,6-ジフルオロ-

2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド溶液を46.9mg (0.45mmol) の1-シアノプロプ-1-エン-2-オレイン酸ナトリウム、63.88mg (0.45mmol) の3-アミノクロトン酸イソプロピルおよび0.04ml (0.67mmol) の酢酸と混合させ、還流温度で3時間攪拌する。冷却後、混合物を濃縮する。残渣をジクロロメタン中にとり、水で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。得られる残渣をジエチルエーテルから結晶化する。ベージュ色の結晶を吸引濾過し、40℃で真空乾燥オープン中で乾燥させる。105.9mg (理論値の57.3%) の表題化合物を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.34 (1H, s), 7.65 (1H, t), 6.26 (1H, s), 5.11 (1H, s), 4.76-4.63 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.0 (3H, s), 1.07 (3H, d), 0.74 (3H, d)

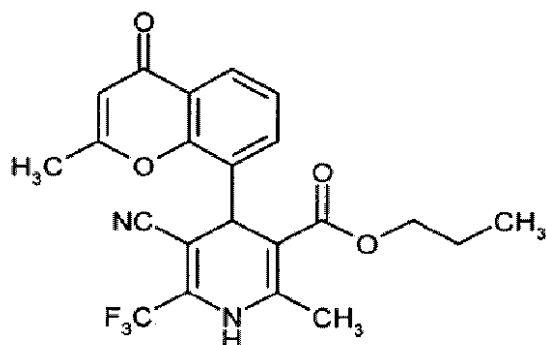
LC-MS (方法3): R_t = 2.1分;

MS (ESI pos): m/z = 415 $[M+H]^+$ 。

【0128】

実施例25

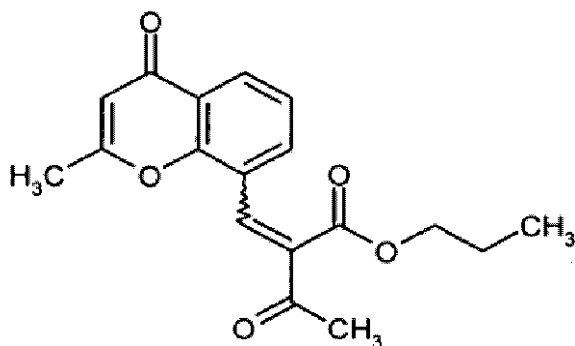
5-シアノ-2-メチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸プロピル
【化65】



【0129】

段階25a):

2-[(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)メチレン]-3-オキソ酪酸プロピル
【化66】



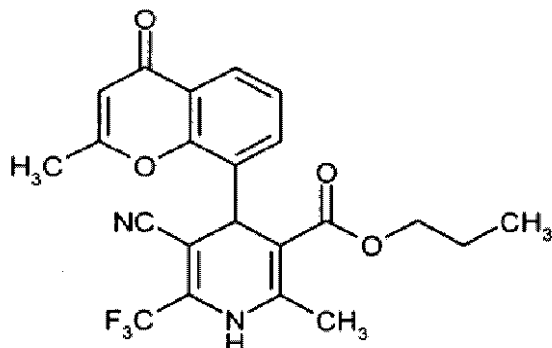
2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド (2g、10.62mmol) およびアセト酢酸プロピル (1.53g、10.62mmol) を500mlのジクロロメタンに溶解させ、氷酢酸 (0.76ml、13.28mmol) およびピペリジン (0.1ml、1.06mmol) を加え、排水しながら還流温度に18時間加熱する。冷却後、反応混合物を50mlのジクロロメタンで希釈し、20mlの塩化ナトリウム溶液で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空除去する。3.3g (理論値の99%) の表題化合物をE/Z異性体混合物として得る。

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.92$ および 2.06 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 315$ $[M+H]^+$.

【0130】

段階25b) :

5-シアノ-2-メチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸プロピル
【化67】



10

20 ml の2-プロパノール中の295 mg (0.94 mmol) の2-[(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)メチレン]-3-オキソ酪酸プロピルの溶液を127.71 mg (0.94 mmol) の3-アミノ-4,4,4-トリフルオロブタ-2-エンニトリル [K. Krespan, J. Org. Chem. 34, 42-45 (1969)と同様にして製造] および15.8 mg (0.14 mmol) のtert-ブトキシドカリウムと混合させ、還流温度で12時間攪拌する。冷却後、混合物を濃縮する。残渣をAnalogixカートリッジ (F12M) (移動相: シクロヘキサン/酢酸エチル2:1) で精製する。生成物画分を濃縮後、残渣をジエチルエーテルから結晶化する。88.4 mg (理論値の20.7%) の表題化合物を白色結晶として得る。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.13$ (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.38 (1H, t), 6.28 (1H, s), 6.21 (1H, s), 5.49 (1H, s), 3.9 (2H, t), 2.5 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.48-1.35 (2H, m), 0.7 (3H, t)

30

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.34$ 分 ;

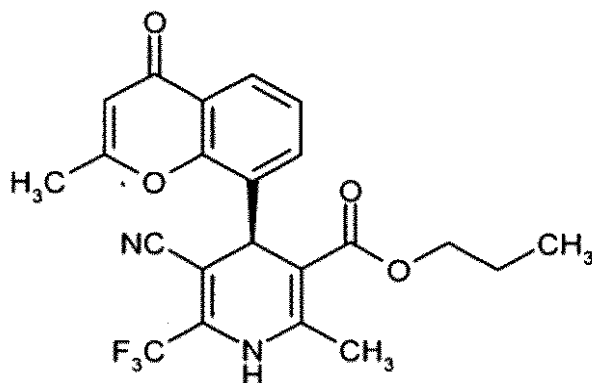
MS (ESI pos) : $m/z = 433$ $[M+H]^+$ 。

【0131】

実施例26

(4S)-5-シアノ-2-メチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸プロピル

【化68】



40

827 mg (1.9 mmol) のラセミ混合物である5-シアノ-2-メチル-4-(

50

2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸プロピル(実施例25)をキラル相で分取HPLCにより鏡像体に分離する(方法5):

【0132】

鏡像異性体1(4S配置):

収量: 371mg

$R_t = 3.85$ 分; $> 98.1\%$ ee

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.13$ (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.38 (1H, t), 6.35 (1H, s), 6.21 (1H, s), 5.5 (1H, s), 3.92 (2H, t), 2.53 (3H, s), 2.45 (3H, s), 1.48-1.38 (2H, m), 0.7 (3H, t)

10

LC-MS(方法3): $R_t = 2.30$ 分;

MS(ESI pos): $m/z = 433$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0133】

鏡像異性体2(4R配置):

収量: 388mg

$R_t = 4.75$ 分。

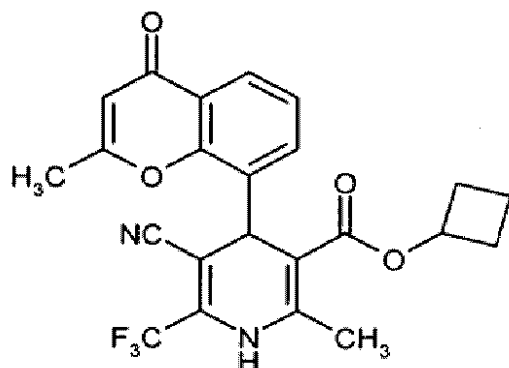
【0134】

実施例27

5-シアノ-2-メチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸シクロブチル

20

【化69】



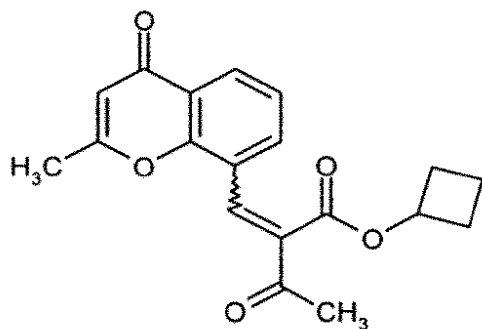
30

【0135】

段階27a):

2-[(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)メチレン]-3-オキソ酪酸シクロブチル

【化70】



40

実施例25(段階25a)と同様にして2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド(2g、10.62mmol)およびアセト酢酸シクロブチル(1.66g、10.62mmol)から表題化合物を得る。3.4g(理論値の98%)の表題化合

50

物を E/Z 異性体混合物として得る。

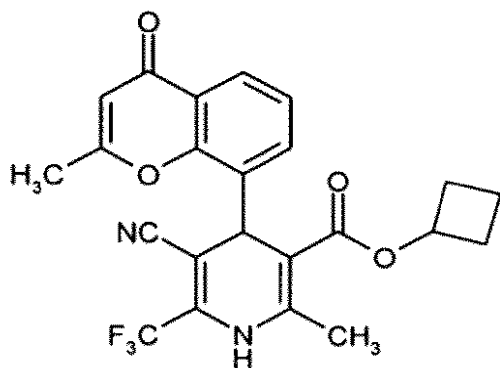
LC-MS (方法3) : $R_t = 2.15$ および 2.29 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 327 [M+H]^+$ 。

【0136】

段階27b) :

5-シアノ-2-メチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸シクロブチル

【化71】



10

20

30 ml の 2-プロパノール中の 345 mg (1.06 mmol) の 2-[(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)メチレン]-3-オキソ酪酸シクロブチルの溶液を 143.85 mg (1.06 mmol) の 3-アミノ-4,4,4-トリフルオロブタ-2-エンニトリル [K. Krespan, J. Org. Chem. 34, 42-45 (1969)と同様にして製造] および 17.8 mg (0.16 mmol) の tert-ブトキシドカリウムと混合させ、還流温度で 12 時間攪拌する。冷却後、混合物を濃縮する。残渣を Analogix カートリッジ (F12M) (移動相: シクロヘキサン/酢酸エチル 2:1) で精製する。生成物画分の濃縮後、残渣をジエチルエーテルから結晶化する。50.9 mg (理論値の 10.8%) の表題化合物を白色結晶として得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.15$ (1H, d), 7.5 (1H, d), 7.38 (1H, t), 6.23-6.19 (2H, m), 5.49 (1H, s), 4.9-4.78 (1H, m), 2.5 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.32-2.2 (1H, m), 2.2-2.04 (1H, m), 1.92-1.75 (1H, m), 1.7-1.48 (3H, m)

30

LC-MS (方法2) : $R_t = 2.55$ 分 ;

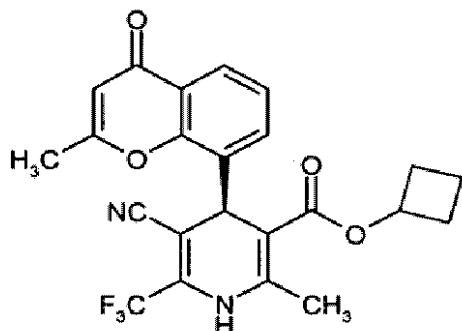
MS (ESI pos) : $m/z = 445 [M+H]^+$ 。

【0137】

実施例 28

(4S)-5-シアノ-2-メチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸シクロブチル

【化72】



40

50

497 mg (1.1 mmol) のラセミ混合物である 5-シアノ-2-メチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸シクロブチル (実施例 27) をキラル相で分取 HPLC により鏡像体に分離する (方法 6) :

【0138】

鏡像異性体 1 (4 R 配置) :

収量 : 252 mg

$R_t = 4.00$ 分。

【0139】

鏡像異性体 2 (4 S 配置) :

収量 : 245 mg

$R_t = 5.17$ 分 ; $> 99.5\% ee$

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 8.15$ (1H, d), 7.5 (1H, d), 7.38 (1H, t), 6.25 (1H, s), 6.22 (1H, s), 5.48 (1H, s), 4.89-4.79 (1H, m), 2.5 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.3-2.2 (1H, m), 2.15-2.08 (1H, m), 1.9-1.79 (1H, m), 1.68-1.6 (1H, m), 1.6-1.49 (2H, m)

LC-MS (方法 3) : $R_t = 2.35$ 分 ;

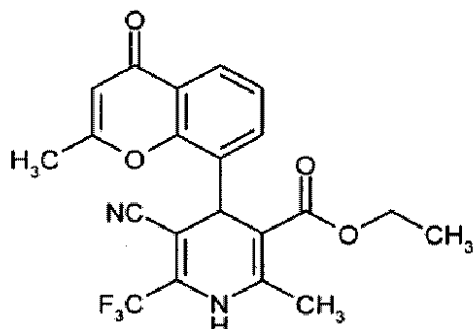
MS (ESI pos) : $m/z = 445$ $[M+H]^+$ 。

【0140】

実施例 29

5-シアノ-2-メチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

【化 73】

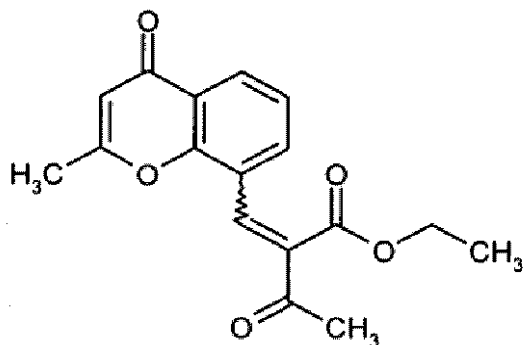


【0141】

段階 29a) :

2-[(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル) メチレン] -3-オキソ酪酸エチル

【化 74】



実施例 25 (段階 25a) と同様にして、2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド (200 mg、1.062 mmol) およびアセト酢酸エチル (138 mg、1.062 mmol) から表題化合物を得る。309 mg (理論値の 97%) の

表題化合物をE/Z異性体混合物として得る。

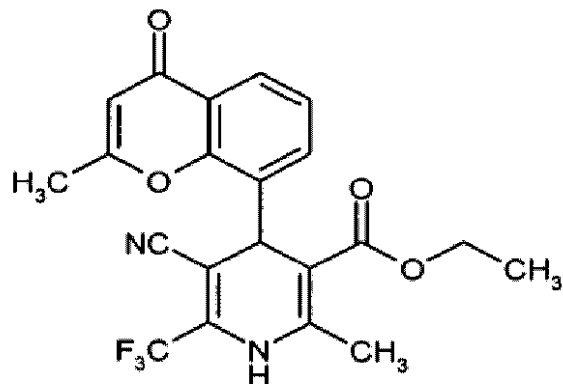
LC-MS (方法3): $R_t = 1.94$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 301$ $[M + H]^+$ 。

【0142】

段階29b):

5-シアノ-2-メチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

【化75】



10

30 ml の2-プロパノール中の310 mg (1.03 mmol) のエチル2-[(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)メチレン]-3-オキソ酪酸溶液を140.47 mg (1.03 mmol) の3-アミノ-4,4,4-トリフルオロブタ-2-エンニトリル [K. Krespan, J. Org. Chem. 34, 42-45 (1969)と同様にして製造] および17.38 mg (0.15 mmol) のtert-ブトキシドカリウムと混合させ、還流温度で12時間攪拌する。冷却後、混合物を濃縮する。残渣をAnalogixカートリッジ (F12M) (移動相: シクロヘキサン/酢酸エチル2:1) で精製する。生成物画分の濃縮後、残渣をジエチルエーテルから結晶化する。50.9 mg (理論値の10.8%) の表題化合物を白色結晶として得る。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.15$ (1H, d), 7.5 (1H, d), 7.38 (1H, t), 6.28 (1H, s), 6.21 (1H, s), 5.48 (1H, s), 4.0 (2H, q), 2.5 (3H, s), 2.44 (3H, s), 1.04 (3H, t)

30

LC-MS (方法2): $R_t = 2.26$ 分;

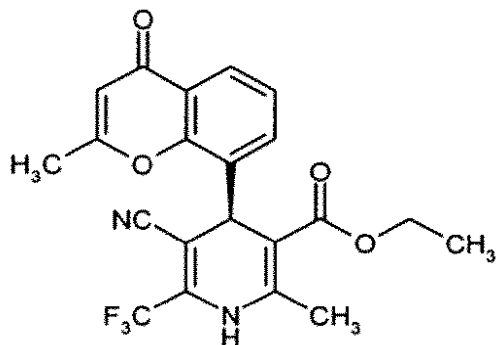
MS (ESI pos): $m/z = 419$ $[M + H]^+$ 。

【0143】

実施例30

(4S)-5-シアノ-2-メチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

【化76】



40

830 mg (1.98 mmol) のラセミ混合物である5-シアノ-2-メチル-4-

50

(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(実施例29)をキラル相で分取HPLCにより鏡像体に分離する(方法7):

【0144】

鏡像異性体1(4R配置):

収量: 377mg

$R_t = 4.28$ 分。

【0145】

鏡像異性体2(4S配置):

収量: 339mg

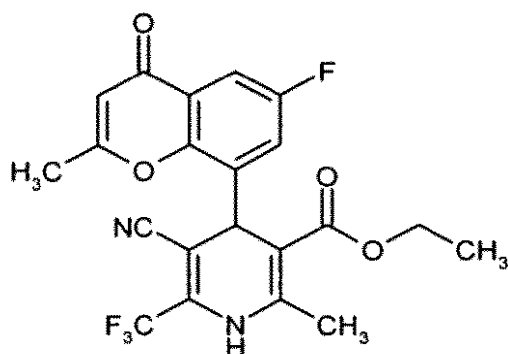
$R_t = 5.69$ 分; $>99.5\%$ ee.

【0146】

実施例31

5-シアノ-4-(6-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

【化77】

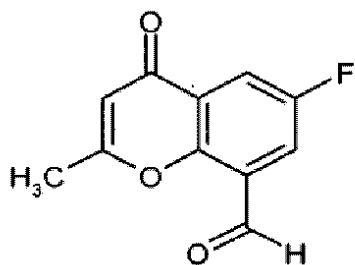


【0147】

段階31a):

6-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド

【化78】



実施例1、段階a-eと同様にして、1-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノンから表題化合物を得る。

LC-MS(方法1): $R_t = 1.42$ 分; $[M+H]^+ = 207$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.49$ (s, 3H), 6.27 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 10.64 (s, 1H)。

【0148】

段階31b):

2-[(6-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)メチレン]-3-オキソ酪酸エチル

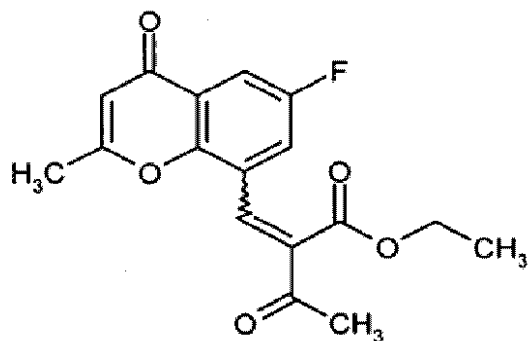
10

20

30

40

【化 7 9】



10

実施例 25（段階 25 a）と同様にして、6-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド（2.18 g、10.62 mmol）およびアセト酢酸エチル（1.33 g、10.62 mmol）から表題化合物を得る。3.30 g（理論値の 98%）の表題化合物を E/Z 異性体混合物として得る。

LC-MS（方法 1）：R_t = 1.88 および 1.99 分；MS（ESI pos）：m/z = 319 [M+H]⁺。

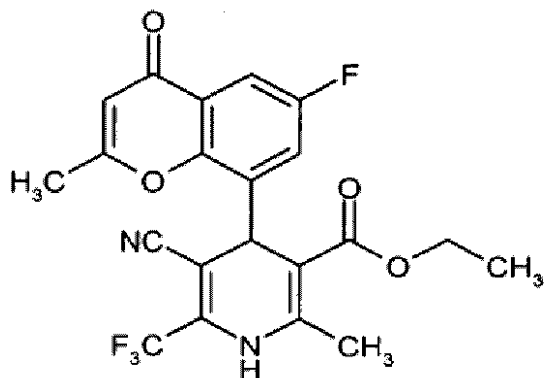
【0149】

段階 31 c）：

5-シアノ-4-（6-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル）-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

20

【化 8 0】



30

10 ml の 2-プロパノール中の 230 mg（0.72 mmol）の 2-〔（6-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル）メチレン〕-3-オキソ酪酸エチル溶液を 98.34 mg（0.72 mmol）の 3-アミノ-4,4,4-トリフルオロブタ-2-エンニトリル [K. Krespan, J. Org. Chem. 34, 42-45 (1969)と同様にして製造] および 12.2 mg（0.11 mmol）の tert-ブトキシドカリウムと混合し、還流温度で 12 時間攪拌する。冷却後、混合物を濃縮する。残渣を Analogix カートリッジ（F12M）（移動相：シクロヘキサン/酢酸エチル 2：1）で精製する。得られる結晶をさらに分取 HPLC により精製する。27.4 mg（理論値の 8.69%）の表題化合物を黄色結晶として得る。

40

¹H-NMR（300 MHz, DMSO-d₆）：δ = 10.1（1H, s）, 7.65（1H, dd）, 7.55（1H, dd）, 6.33（1H, s）, 5.32（1H, s）, 3.9（2H, q）, 2.4（6H, s）, 0.95（3H, t）

LC-MS（方法 2）：R_t = 2.41 分；

MS（ESI pos）：m/z = 437 [M+H]⁺。

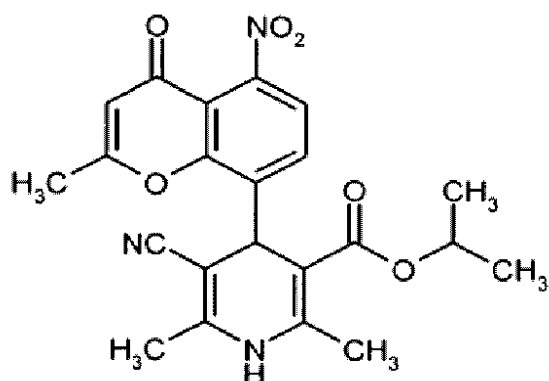
【0150】

実施例 32

5-シアノ-2,6-ジメチル-4-（2-メチル-5-ニトロ-4-オキソ-4H-

50

クロメンー８－イル)－１,４－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸イソプロピル
【化８１】



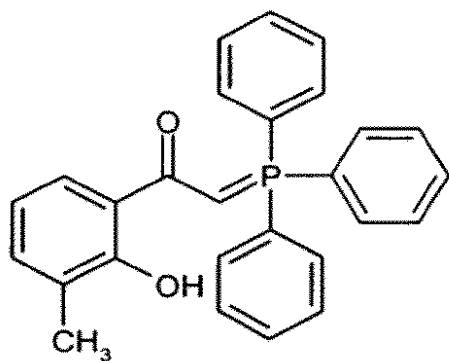
10

【０１５１】

段階３２ａ）：

１－（２－ヒドロキシ－３－メチルフェニル）－２－（トリフェニルホスホラニリデン）
エタノン

【化８２】



20

n-ヘキサン中の206.8ml (330.9mmol)の1.6モルのn-ブチルリチウム溶液をゆっくり800mlの無水THF中の97.3g (240.7mmol)のヨウ化メチルトリフェニルホスホニウムにアルゴン下で加える。混合物を室温で3時間攪拌する。後に、200mlの無水THF中の20.0g (120.3mmol)の2-ヒドロキシ-3-メチル安息香酸メチルを反応混合物に滴下する。混合物を60℃で3時間攪拌する。室温に冷却後、沈殿したヨウ化リチウムを濾取する。濾液を真空濃縮し、残渣をメタノールから結晶化する。27g (理論値の56%)の表題化合物を得る。

30

LC-MS (方法2) : $R_t = 2.12$ 分 ; $[M+H]^+ = 411$ 。

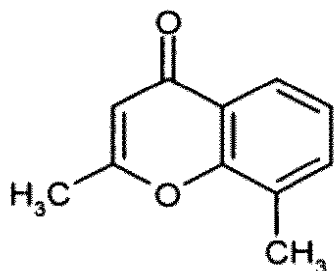
【０１５２】

段階３２ｂ）：

２,８－ジメチル－４Ｈ－クロメン－４－オン

40

【化８３】



27.5g (67mmol)の１－（２－ヒドロキシ－３－メチルフェニル）－２－（

50

トリフェニルホスホラニリデン) エタノンを 200 ml の無水トルエン中で還流温度に加熱する。13.7 g (134 mmol) の酢酸無水物および 11.1 g (141 mmol) のピリジンをこの溶液にゆっくり滴下する。反応混合物を次に還流温度に 6 時間加熱する。室温に冷却後、溶液を飽和炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を真空除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (移動相: シクロヘキサン/酢酸エチル 7:3 → 4:6) により精製する。7.5 g (理論値の 64%) の表題化合物を得る。

LC-MS (方法 3): $R_t = 1.99$ 分; $[M+H]^+ = 175$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.41$ (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 6.24 (s, 3H), 7.34 (t, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H)。

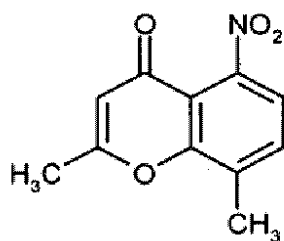
10

【0153】

段階 32c):

2,8-ジメチル-5-ニトロ-4H-クロメン-4-オン

【化 84】



20

2 g (11.48 mmol) の 2,8-ジメチル-4H-クロメン-4-オンを 15 ml の濃硫酸に溶解させ、0℃で、温度が 5℃を超えないように 0.7 g (11.48 mmol) の発煙硝酸を加える。混合物を次に室温で 1 時間攪拌する。固体が沈殿するとすぐに反応混合物を氷水に注ぐ。これを濾取し、数回水および氷冷メタノールで洗浄する。2.3 g (理論値の 90.8%) の表題化合物を得る。

LC-MS (方法 2): $R_t = 1.74$ 分; $[M+H]^+ = 220$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.41$ (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 6.34 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.80 (d, 1H)。

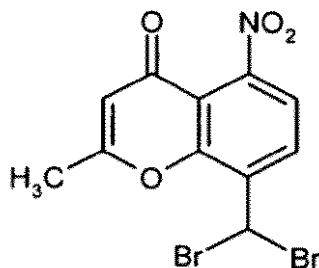
30

【0154】

段階 32d):

8-(ジブロモメチル)-2-メチル-5-ニトロ-4H-クロメン-4-オン

【化 85】



40

350 mg (1.59 mmol) の 2,8-ジメチル-5-ニトロ-4H-クロメン-4-オンを 20 ml のテトラクロロメタンに溶解し、625 mg (3.51 mmol) の N-ブロモスクシンイミドおよび 26.2 mg (0.16 mmol) の 2,2'-アゾビス-2-メチルプロパンニトリルと一緒に一晩、還流温度で加熱する。室温に冷却後、沈殿した固体を濾取し、捨てる。濾液を真空濃縮し、残渣をそれ以上精製せずに反応させる。

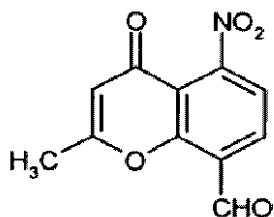
LC-MS (方法 1): $R_t = 2.21$ 分; $[M+H]^+ = 376$ 。

【0155】

段階 32e):

50

2-メチル-5-ニトロ-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド
【化86】



175 mg (0.47 mmol) の8-(ジブロモメチル)-2-メチル-5-ニトロ-4H-クロメン-4-オンを15 mlのアセトニトリル中のモレキュラー・シーブと151 mg (1.29 mmol) のN-メチルモルホリンN-オキシドと一緒に一晩還流温度に加熱する。珪藻土を介する濾過後、溶媒を真空除去し、残渣を分取HPLCにより精製する。23 mg (理論値の24%) の表題化合物を得る。

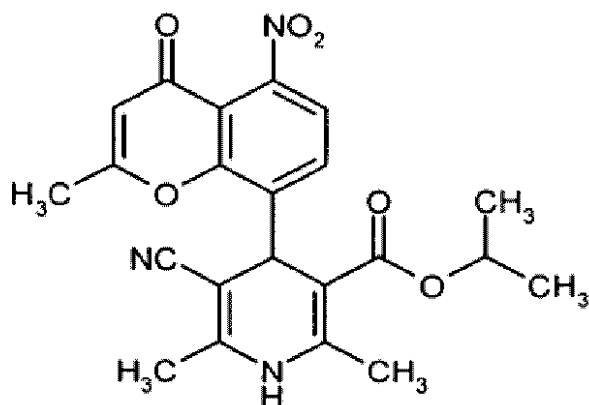
LC-MS (方法2) : $R_t = 1.88$ 分 ; $[M+H]^+ = 234$

【0156】

段階32f) :

5-シアノ-2,6-ジメチル-4-(2-メチル-5-ニトロ-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸イソプロピル

【化87】



32 mg (0.137 mmol) の2-メチル-5-ニトロ-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒドを3 mlの2-プロパノール中の19.7 mg (0.137 mmol) のアセト酢酸イソプロピル、11.26 mg (0.137 mmol) の3-アミノクロトニトリルおよび8.24 mg (0.137 mmol) の酢酸に溶解させ、アルゴン下で6時間還流温度に加熱する。溶媒を真空除去し、残渣を分取HPLCにより精製する。

13 mg (理論値の22.3%) の表題化合物を黄色固体として得る。

LC-MS (方法2) : $R_t = 2.38$ 分 ; $[M+H]^+ = 424$

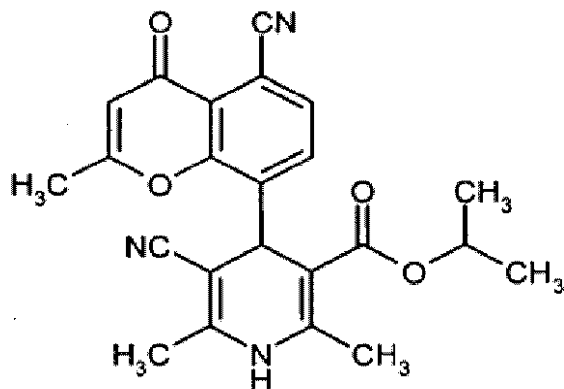
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 0.71$ (d, 3H), 1.07 (d, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.68 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 9.38 (s, 1H)。

【0157】

実施例33

5-シアノ-4-(5-シアノ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸イソプロピル

【化 8 8】



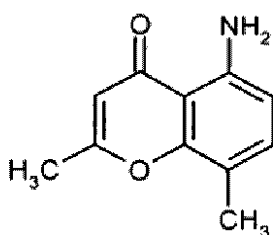
10

【0158】

段階 33a) :

5-アミノ-2,8-ジメチル-4H-クロメン-4-オン

【化 8 9】



20

1.78 g (8.12 mmol) の 2,8-ジメチル-5-ニトロ-4H-クロメン-4-オン (実施例 32、段階 c) を 70 ml の酢酸エチル中の 9.16 g (40.6 mmol) の塩化スズ (II) 二水和物と 70 °C で一晩加熱する。室温に冷却後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で pH 9-10 に調節する。珪藻土を介する濾過後、有機相を分離し、水性相を数回酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を真空除去する。1.5 g (理論値の 99%) の表題化合物を得る。

30

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.74$ 分 ; $[M+H]^+ = 190$

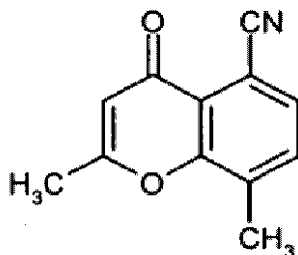
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 2.17$ (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 6.00 (s, 1H), 6.42 (d, 1H), 7.17 (br. s, 2H), 7.18 (d, 1H)。

【0159】

段階 33b) :

2,8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-5-カルボニトリル

【化 9 0】



40

0.2 g (1.06 mmol) の 5-アミノ-2,8-ジメチル-4H-クロメン-4-オンを 5 ml の 45% 強度の硫酸に溶解させ、0 °C に冷却する。5 ml の水中の 0.11 g (1.6 mmol) の亜硝酸ナトリウム溶液を次に温度が 5 °C を超えないような方法で滴下する。混合物を 0 °C で 90 分間攪拌し、次に重炭酸ナトリウムで中和する。0 °C に冷却し、50 ml の酢酸エチル層で覆った、10 ml の水中の 0.12 g (1.37 mmol)

50

）のシアニ化銅（Ⅰ）および0.07 g（1.58 mmol）のシアニ化ナトリウム溶液を加える。混合物を0℃で45分間攪拌する。反応混合物を次に珪藻土を介して濾過する。有機相を分離し、水性相を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を真空除去する。0.14 g（理論値の67％）の表題化合物を得る。

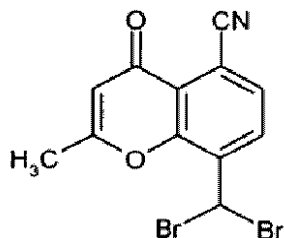
LC-MS（方法3）： $R_t = 1.75$ 分； $[M+H]^+ = 200$ 。

【0160】

段階33c）：

8-（ジブロモメチル）-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-5-カルボニトリル

【化91】



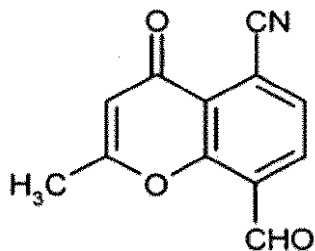
142 mg（0.71 mmol）の2,8-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-5-カルボニトリルを20 mlのテトラクロロメタンに溶解させ、279 mg（1.56 mmol）のN-ブロモスクシンイミドおよび11.7 mg（0.07 mmol）の2,2'-アゾビス-2-メチルプロパンニトリルと還流温度で一晩加熱する。室温に冷却後、沈殿した固体を濾取し、捨てる。濾液を真空濃縮し、残渣をそれ以上精製せず反応させる。

【0161】

段階33d）：

8-ホルミル-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-5-カルボニトリル

【化92】



260 mg（0.72 mmol）の8-（ジブロモメチル）-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-5-カルボニトリルを15 mlのアセトニトリル中のモレキュラー・シーブと187 mg（1.6 mmol）のN-メチルモルホリンN-オキシドと一緒に還流温度で一晩加熱する。珪藻土を介する濾過後、溶媒を真空除去し、残渣を分取HPLCにより精製する。23 mg（理論値の15％）の表題化合物を得る。

LC-MS（方法2）： $R_t = 1.58$ 分； $[M+H]^+ = 214$ 。

【0162】

段階33e）：

5-シアノ-4-（5-シアノ-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル）-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸イソプロピル

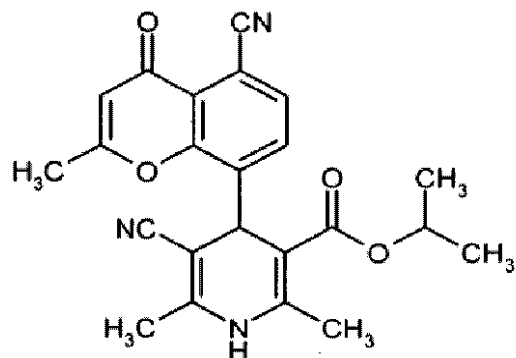
10

20

30

40

【化 9 3】



10

21 mg (0.09 mmol) の 8-ホルミル-2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-5-カルボニトリルを 2 ml の 2-プロパノール中の 14 mg (0.09 mmol) のアセト酢酸イソプロピル、8 mg (0.09 mmol) の 3-アミノクロトニトリルおよび 6 mg (0.09 mmol) の酢酸に溶かし、アルゴン下で 6 時間還流温度に加熱する。溶媒を真空除去し、残渣を分取 HPLC により精製する。8.8 mg (理論値の 22%) の表題化合物を黄色固体として得る。

LC-MS (方法 3) : $R_t = 2.03$ 分 ; $[M+H]^+ = 404$ 。

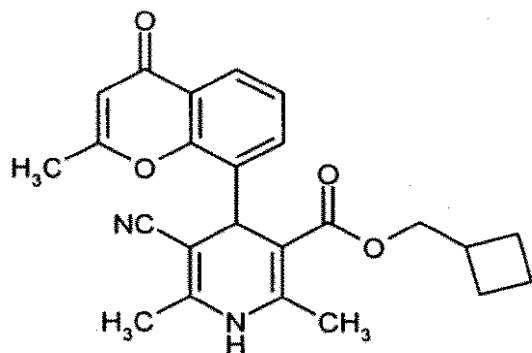
【0163】

実施例 34

20

5-シアノ-2,6-ジメチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸シクロブチルメチル

【化 9 4】



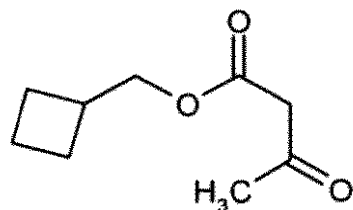
30

【0164】

段階 34 a) :

3-オキソ酪酸シクロブチルメチル

【化 9 5】



40

4.61 ml (35.17 mmol) の 2,2,6-トリメチル-1,3-ジオキシン-4-オンおよび 3.32 ml (35.17 mmol) のシクロブチルメタノールをトルエン (20 ml) 中でアルゴン下で 4 時間還流温度で攪拌する。溶媒を次に真空除去する。7.51 g の黄色油状物を得、それ以上精製せず使用する。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 1.65\text{--}1.92$ (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 4.03 (d, 2H)。

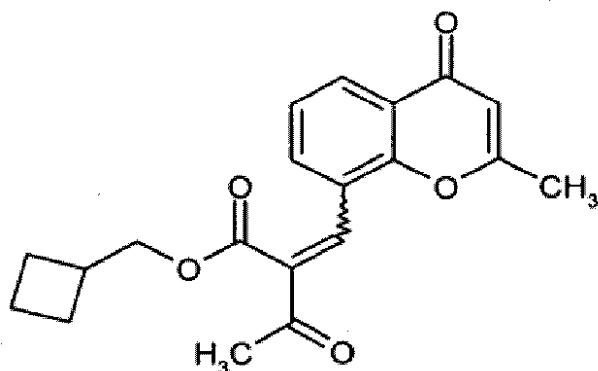
50

【0165】

段階34b) :

2-[(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)メチレン]-3-オキソ酪酸シクロブチルメチル

【化96】



10

25 ml の無水ジクロロメタン中の700 mg (3.72 mmol) の2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒド、760 mg (4.46 mmol) の3-オキソ酪酸シクロブチルメチル、53 μ l (0.93 mmol) の酢酸および92 μ l (0.93 mmol) のピペリジンに4 Åモレキュラー・シーブ(1.5 g)を加え、24時間還流温度に加熱する。冷却後、懸濁液を吸引濾過し、濾液を続けて飽和重炭酸ナトリウム溶液および塩化ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮する。残渣を分取HPLCにより精製する。962 mg (理論値の76%)の表題化合物をE/Z混合物として得る。

20

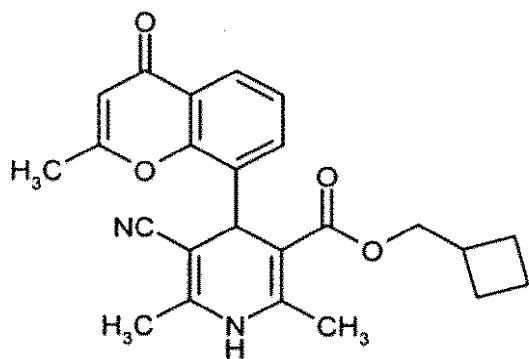
LC-MS (方法1) : $R_t = 2.12$ および 2.29 分 ; $[M+H]^+ = 341$ 。

【0166】

段階34c) :

5-シアノ-2,6-ジメチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸シクロブチルメチル

【化97】



30

66 mg (0.19 mmol) の2-[(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)メチレン]-3-オキソ酪酸シクロブチルメチルを3 ml のエタノール中の16 mg (0.19 mmol) の3-アミノブタ-2-エンニトリルに溶解させ、アルゴン下で24時間還流温度に加熱する。懸濁液を冷却し、吸引濾過し、残った固体をメタノールで洗浄する。45 mg (理論値の57%)の表題化合物を白色固体として得る。

40

LC-MS (方法2) : $R_t = 2.37$ 分 ; $[M+H]^+ = 404$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 1.25$ (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.88 (d, 2H), 9.35 (s, 1H)。

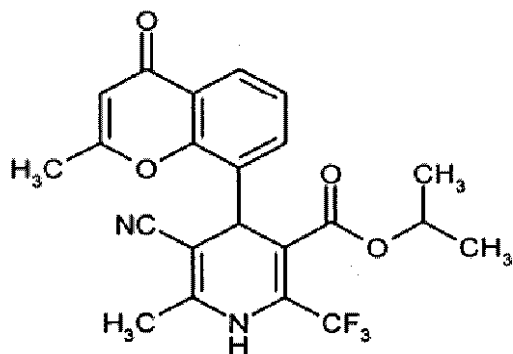
50

【0167】

実施例 35

5-シアノ-6-メチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸イソプロピル

【化98】



10

100 mg (0.53 mmol) の 2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒドを 5 ml の 2-プロパノール中の 105 mg (0.53 mmol) の 4,4,4-トリフルオロ-3-オキソ酪酸イソプロピル、43.6 mg (0.53 mmol) の 3-アミノクロトニトリルおよび 46 μl (0.79 mmol) の酢酸に溶解させ、アルゴン下で 4 時間還流温度に加熱する。溶媒を真空除去し、残渣を分取 HPLC により精製する。この方法で得られた主な生成物を酢酸で一晩還流温度で攪拌する。溶液を濃縮し、残渣をジエチルエーテルから結晶化する。75 mg (理論値の 33%) の表題化合物を白色固体として得る。

20

LC-MS (方法 1) : $R_t = 2.21$ 分 ; $[M+H]^+ = 433$

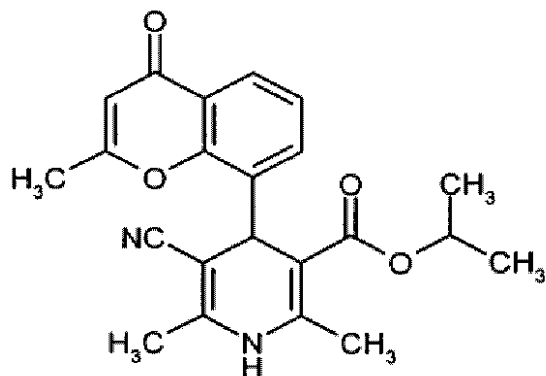
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 0.99$ (d, 3H), 1.02 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.87 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.26 (br. s, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.49 (dd, 1H), 8.14 (dd, 1H)。

【0168】

実施例 36

5-シアノ-2,6-ジメチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸イソプロピル

【化99】



40

100 mg (0.53 mmol) の 2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒドを 3 ml の 2-プロパノール中の 55.8 mg (0.53 mmol) の 1-シアノプロプ-1-エン-2-オレイン酸ナトリウム、76 mg (0.53 mmol) の 3-アミノクロトン酸イソプロピルおよび 30 μl (0.53 mmol) の酢酸に溶解させ、アルゴン下で 4 時間還流温度に加熱する。溶媒を真空除去し、残渣を分取 HPLC により精製する。93 mg (理論値の 46%) の表題化合物を黄色固体として得る。

50

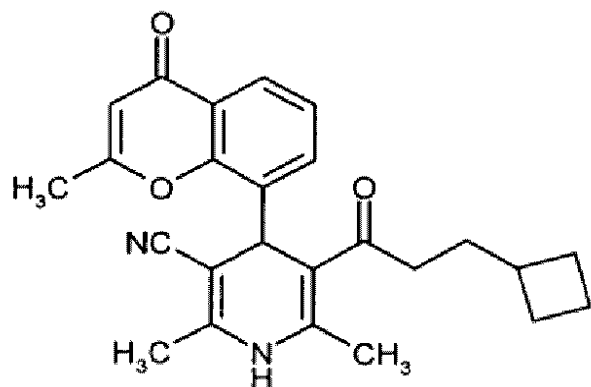
LC-MS (方法2) : $R_t = 2.28$ 分 ; $[M+H]^+ = 379$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 0.64$ (d, 3H), 1.04 (d, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 9.18 (s, 1H)。

【0169】

実施例 37

5-(3-シクロブチルプロパノイル)-2,6-ジメチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル
【化100】



100 mg (0.53 mmol) の 2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒドを 3 ml の 2-プロパノール中の 55.8 mg (0.53 mmol) の 1-シアノプロプ-1-エン-2-オレイン酸ナトリウム、88.8 mg (0.53 mmol) の 5-アミノ-1-シクロブチルヘキサ-4-エン-3-オン (実施例 15、段階 a) および 30 μl (0.53 mmol) の酢酸に溶解させ、アルゴン下で 4 時間還流温度に加熱する。溶媒を真空除去し、残渣を分取 HPLC により精製する。61 mg (理論値の 28%) の表題化合物を黄色固体として得る。

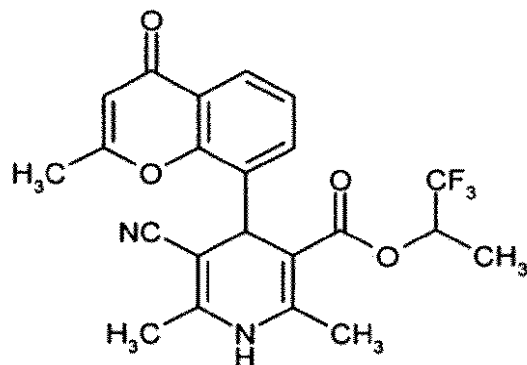
LC-MS (方法2) : $R_t = 2.39$ 分 ; $[M+H]^+ = 403$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 1.22$ -1.46 (m, 5H), 1.60-1.85 (m, 5H), 1.95-2.14 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 5.25 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 9.28 (s, 1H)。

【0170】

実施例 38

5-シアノ-2,6-ジメチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル
【化101】



60 mg (0.31 mmol) の 2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒドを 2 ml の 2-プロパノール中の 63 mg (0.32 mmol) の 3-オキソ酪酸 2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル、26 mg (0.32 mmol) の 3-

アミノクロトニトリルおよび18 μl (0.32 mmol) の酢酸に溶解させ、アルゴン下で4時間還流温度に加熱する。溶媒を真空除去し、残渣を分取HPLCにより精製する。89 mg (理論値の64%) の表題化合物を黄色固体として得る。

LC-MS (方法3) : $R_t = 2.09$ 分; $[M+H]^+ = 433$

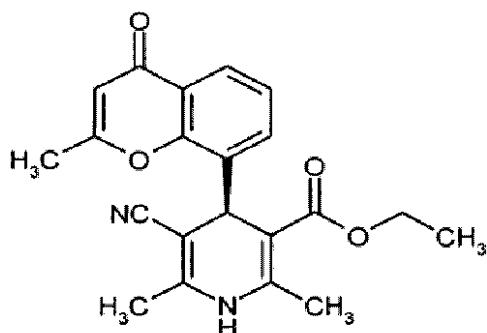
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.74$ (d, 1.5H), 1.25 (d, 1.5H), 2.01 (s, 3H), 2.37 (t, 6H), 5.13 (s, 0.5H), 5.14-5.26 (m, 1H), 5.19 (s, 0.5H), 6.26 (s, 0.5H), 6.28 (s, 0.5H), 7.40 (t, 0.5H), 7.43 (t, 0.5H), 7.54 (dd, 0.5H), 7.57 (dd, 0.5H), 7.87 (dd, 0.5H), 7.90 (dd, 0.5H), 9.53 (s, 0.5H), 9.54 (s, 0.5H)。

【0171】

実施例 39

(4S)-5-シアノ-2,6-ジメチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

【化102】



536 mg (1.45 mmol) のラセミ混合物である5-シアノ-2,6-ジメチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (実施例7) をキラル相で分取HPLCにより鏡像体に分離する [カラム: Chiralpak AS-H、250 mm × 4.6 mm; 溶離剤: イソヘキサン/エタノール3:1 (v/v) + 0.2% ジエチルアミン; 流速: 1 ml/分; UV検出: 220 nm] :

【0172】

鏡像異性体 1 (4R 配置) :

収量: 197 mg

$R_t = 5.24$ 分。

【0173】

鏡像異性体 2 (4S 配置) :

収量: 193 mg

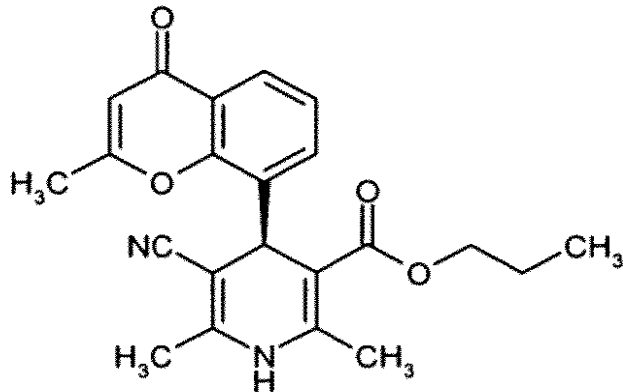
$R_t = 6.49$ 分; > 99.5% ee。

【0174】

実施例 40

(4S)-5-シアノ-2,6-ジメチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸プロピル

【化 1 0 3】



10

430 mg (1.13 mmol) のラセミ混合物である 5-シアノ-2,6-ジメチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸プロピル (実施例 4) をキラル相で分取 HPLC により鏡像体に分離する [カラム: Chiralpak AD-H、250 mm × 4.6 mm; 溶離剤: イソヘキサン/エタノール 3:1 (v/v) + 0.2% ジエチルアミン; 流速: 1 ml/分; UV 検出: 220 nm] :

【0175】

20

鏡像異性体 1 (4R 配置) :

収量: 151 mg

$R_t = 4.19$ 分。

【0176】

鏡像異性体 2 (4S 配置) :

収量: 140 mg

$R_t = 6.00$ 分; > 99.5% ee。

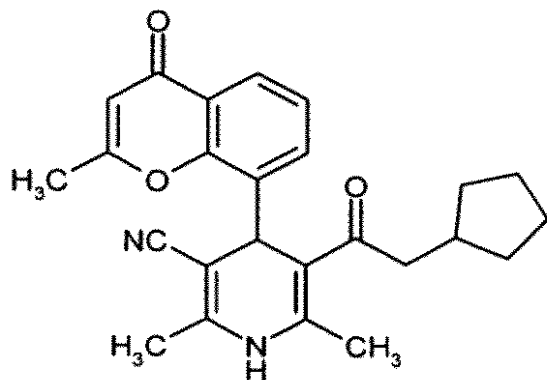
【0177】

実施例 41

5-(シクロペンチルアセチル)-2,6-ジメチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

30

【化 1 0 4】



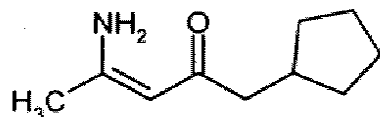
40

【0178】

段階 41a) :

4-アミノ-1-シクロペンチルペンタ-3-エン-2-オン

【化 1 0 5】



実施例 1 4 (段階 1 4 a) と同様にして、5-(シクロペンチルメチル)-3-メチルイソキサゾール [C. Kashima et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 46, 310-313 (1973) と同様にして得る] から製造する。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.07 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.67 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 2.11 (m, 3H), 4.87 (s, 1H), 7.37 (br. s, 1H), 9.51 (br. s, 1H)。

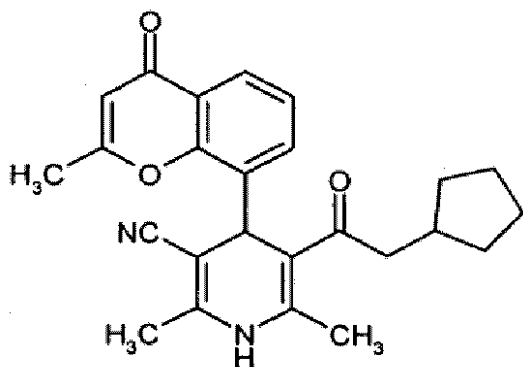
10

【0 1 7 9】

段階 4 1 b) :

5-(シクロペンチルアセチル)-2,6-ジメチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

【化 1 0 6】



20

150 mg (0.79 mmol) の 2-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルバルデヒドを 4 ml の 2-プロパノール中の 84 mg (0.79 mmol) の 1-シアノプロプ-1-エン-2-オレイン酸ナトリウム、133 mg (0.79 mmol) の 4-アミノ-1-シクロペンチルペンタ-3-エン-2-オンおよび 68 μl (1.19 mmol) の酢酸に溶解させ、アルゴン下で 4 時間還流温度に加熱する。冷却後、懸濁液を吸引濾過し、残った固体をジエチルエーテル (20 ml) で洗浄する。240 mg (理論値の 75%) の表題化合物を白色固体として得る。

30

LC-MS (方法 2) : R_t = 2.30 分 ; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 403$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.79 (m, 1H), 0.97 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.46 (m, 4H), 1.58 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 2.09 (s + m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.49 (s + m, 4H), 5.37 (s, 1H), 5.83 (br. s, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.40 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H)。

【0 1 8 0】

B. 薬理的活性の評価

40

略語 :

DMEM ダルベッコ改変イーグル培地

DNA デオキシリボ核酸

FCS 胎児ウシ血清

HEPES 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸

PCR ポリメラーゼ連鎖反応

【0 1 8 1】

本発明化合物の有利な薬理学的特性は、以下の検定法で証明され得る :

1. 他のステロイドホルモン受容体と比した阻害性 MR 活性および MR 選択性を測定するための細胞インビトロ検定法

50

ヒト鉱質コルチコイド受容体 (MR) のアンタゴニストを同定し、組換えセルラインを採用して本明細書記載の化合物の活性を定量する。この細胞は、ハムスター卵巣上皮細胞 (チャイニーズハムスター卵巣、CHO K1、ATCC: アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション、バージニア20108、米国) に由来する。

【0182】

ヒトステロイドホルモン受容体のリガンド結合ドメインを、酵母転写因子GAL4のDNA結合ドメインに融合させている確立されたキメラ系を、このCHO K1セルラインで使用する。この方法で作製されたGAL4-ステロイドホルモン受容体キメラを、CHO細胞においてリポーター構築物によりコトランスフェクションし、安定して発現させる。

10

【0183】

クローニング:

GAL4-ステロイドホルモン受容体キメラを生成するため、ベクターpFC2-dbd (Stratageneから) からのGAL4 DNA結合ドメイン (アミノ酸1~147) を、鉱質コルチコイド受容体 (MR、アミノ酸734~985)、グルココルチコイド受容体 (GR、アミノ酸443~777)、プロゲステロン受容体 (PR、アミノ酸680~933) およびアンドロゲン受容体 (AR、アミノ酸667~919) のPCR増幅リガンド結合ドメインと共にベクターpIRES2 (Clontechから) へクローン化する。チミジンキナーゼプロモーターのGAL4結合部位上流の5コピーを含むリポーター構築物は、それぞれの特異的アゴニスト、アルドステロン (MR)、デキサメタゾン (GR)、プロゲステロン (PR) およびジヒドロテストステロン (AR) によるGAL4-ステロイドホルモン受容体キメラの活性化および結合後に蛍光素 (Photinus pyralis) の発現を誘導する。

20

【0184】

検定手順:

MR、GR、PRおよびAR細胞を、検定前日に96- (または384-または1536-) ウェルのマイクロタイタープレートにおける培地 (Optimem、2.5% FCS、2mM グルタミン、10mMのHEPES) で培養し、細胞インキュベーター (96%湿度、5% v/v CO₂、37°C) 中で維持する。検定当日、試験すべき物質を上記培地中に取り、細胞に加える。試験物質添加の約10~30分後、ステロイドホルモン受容体のそれぞれの特異的アゴニストを加える。5~6時間のさらなるインキュベーション期間後、ビデオカメラの助けを借りてルシフェラーゼ活性を測定する。物質濃度の関数として測定された相対光単位は、S字状刺激曲線を形成する。GraphPad PRISMコンピュータプログラム (バージョン3.02) の助けを借りてIC₅₀値を計算する。

30

【0185】

表Aは、具体例としての代表的化合物のIC₅₀値 (MR) を示す。

表A

【表 2】

実施例番号	MR IC ₅₀ [nM]
1 3	1 2 7
1 4	1 9 5
1 5	9 3
1 8 (鏡像異性体 2)	2 2
2 9	1 9 3
3 0 (鏡像異性体 2)	8 9
3 2	1 0 5
4 1	2 9 0

10

【0186】

2. L型カルシウムチャネルへの可能な結合活性を測定するインビトロ検定法

ウィスターラットの大脳皮質の膜調製物は、標準検定法として文献 [Ehlert, F.J., Roeske, W.R., Itoga E., Yamamura, H.I., Life Sci. 30, 2191-2202 (1982); Gould, R.J., Murphy, K.M.M., Snyder, S.H., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 79, 3656-3660] で詳述されている放射性結合検定法用の出発物質であり、民間のサービス提供者（例、MDS Pharma Services）との契約による研究で使用される。この結合検定法では、DMSO中の試験化合物の系列希釈液を、25℃で典型的には90分間、50mMのトリスHCl緩衝液、pH 7.7中において膜調製物およびトリチウム標識リガンドニトレンジピン（0.1 nM）とインキュベーションし、試験化合物の特異的結合を、特異的に置換された、放射性標識リガンドを定量することにより測定する。非線型回帰分析により、IC₅₀値を測定する。

20

【0187】

ジヒドロピリジン型の慣用的カルシウムアンタゴニスト、例えばニトレンジピンに関するこのL型カルシウムチャネル結合検定法で測定されたIC₅₀値は、0.3 nMであり、本明細書記載の本発明化合物の試験例についてのIC₅₀値はほぼ0.8～5 μMの範囲であることから、L型カルシウムチャネルについて示された親和力は、少なくとも10000倍の率で低減化されている。L型カルシウムチャネルについての残余結合親和力が上記のごとく低い化合物が、インビボにおいてL型カルシウムチャネルにより伝達される著しい血行力学的効果を示すことはない。

30

【0188】

3. 試験化合物の可能なカルシウムチャネルーアゴニスト的またはーアンタゴニスト的効果の機能的特性確認のためのインビトロ検定法：摘出ウサギ大動脈の塩化カリウム誘導刺激

雄のニュージーランド白ウサギの新たに分離した胸大動脈を取り出し、周囲組織を取り除く。次いで、長さ2mmの大動脈輪を、37℃に加熱したクレブスーヘンゼライト溶液と共に10mlの臓器部分中4gの初期緊張下におく。45分間隔で4回40mMのKCl（最大レベル下の収縮）および15mMのKCl（最小収縮）により収縮を誘導することにより、血管を徐々に伸ばし、安定した静止張力を生じさせる。各収縮の後、一連の11洗浄サイクルを行い、再び先の緊張を加えながら30分の静止期間をおく。4回のプレ-ラン後、それ以上緊張を加えずに、試験物質を、静止期間開始時にそれぞれの場合における臓器浴に加える。試験物質の濃度を、4回の後続収縮の各々について10倍の率で高める。効果を計算するため、ベースライン張力および4回目のプレ-ラン収縮に関する値間の差異を100%に設定し、後続の収縮ピークとこの値との相関関係を明らかにする。この実験手順により、試験物質のカルシウムーアゴニスト的効果（最大レベル下の収縮で微増、最小収縮で大きな増加）およびカルシウムーアンタゴニスト的効果（最大レベル下の収縮で低下、最小収縮で大きな低下）を識別することが可能となる。

40

50

【0189】

摘出臓器に対するこの機能的検定法においてジヒドロピリジン型の慣用的カルシウムアンタゴニスト、例えばニフェジピンについて測定された IC_{50} は、 $0.1\text{ nM} \sim 0.4\text{ nM}$ であり、本明細書記載の本発明化合物の試験例についての IC_{50} 値は、ほぼ $4 \sim 25\text{ }\mu\text{M}$ の範囲であることから、L型カルシウムチャネルについて示された親和力は、少なくとも 10000 倍の率で低減化されている。L型カルシウムチャネルについての残余結合親和力が上記のごとく低い化合物が、インビボにおいてL型カルシウムチャネルにより伝達される著しい血行力学的効果を示すことはない。

【0190】

4. 心臓血管効果を検出するインビボ検定法：代謝ケージにおける覚醒ラットに関する利尿試験 10

ウィスターラット（体重 $250 \sim 350\text{ g}$ ）を、飼料（Altromin）および飲用水へ自由に接近できる状態で保つ。試験開始の約 72 時間前から、通常の飼料ではなく塩化ナトリウム含有率が 0.02% の減塩飼料（ssniff R/M-H、 0.02% Na 含有 10 mm 、S0602-E081、ssniff Spezialdiäten GmbH、D-59494 ゴースト）のみを動物に与える。試験中、動物をこの体重クラスのラットに適した代謝ケージ（Tecniplast Deutschland GmbH、D-82383 ホーヘンペイシェンベルグ）に、約 24 時間、減塩飼料および飲用水には自由に近づく状態で単独収容する。試験開始時、試験すべき物質を、体重に基づき 0.5 ml/kg の容量の適切な溶媒で胃管栄養法により動物の腹部に投与する。対照動物には溶媒のみを与える。対照および物質試験を同日に平行して実施する。20
対照群および物質投与群は、各々 $3 \sim 6$ 動物により構成される。試験中、動物が排泄した尿を、ケージの基部に設けた受け容器に連続的に集める。単位時間当たりの尿量を、各動物について別々に測定し、尿中に排泄されたナトリウムおよびカリウムイオンの濃度を、標準的炎光光度計測定法により測定する。ナトリウム／カリウム比を、物質の効果の尺度として測定結果から算出する。測定間隔は、典型的には試験開始後 8 時間以下の期間（昼間）および試験開始後 $8 \sim 24$ 時間の期間（夜間）である。改変した試験デザインでは、尿を集め、日中 2 時間間隔で測定する。この目的にとって十分な量の尿を入手するため、試験開始時、次いで 2 時間間隔で動物には規定量の水を胃管栄養法により与える。

【0191】

C. 医薬組成物の実施態様 30

本発明化合物は、以下の方法で医薬製品に変換され得る：

錠剤：

組成：

100 mg の本発明化合物、 50 mg の乳糖（一水和物）、 50 mg のコーンスターチ（天然）、 10 mg のポリビニルピロリドン（PVP 25）（BASF から、ルドビヒシャーフェン、ドイツ国）および 2 mg のステアリン酸マグネシウム。

錠剤重量 212 mg 、直径 8 mm 、曲率半径 12 mm 。

【0192】

製法：

本発明化合物、乳糖およびスターチの混合物を、水中 PVP の 5% 強度の溶液（ m/m ）で造粒する。顆粒を乾燥させ、ステアリン酸マグネシウムと 5 分間混合する。この混合物を慣用的打錠機で打錠する（錠剤の形については上記参照）。打錠についてのガイドラインの打錠力は 15 kN である。 40

【0193】

経口投与され得る懸濁液

組成：

1000 mg の本発明化合物、 1000 mg のエタノール（ 96% ）、 400 mg の Rhodigel（登録商標）（FMC からキサントガム、ペンシルベニア、米国）および 99 g の水。

10 ml の経口懸濁液は、本発明化合物 100 mg の単用量に相当する。 50

【0194】

製法：

Rhodigelを、エタノールに懸濁し、本発明化合物を懸濁液に加える。水を攪拌しながら加える。Rhodigelの膨張が完了するまで、混合物を約6時間攪拌する。

【0195】

経口投与され得る溶液：

組成：

500mgの本発明化合物、2.5gのポリソルベートおよび97gのポリエチレングリコール400。20gの経口溶液は、本発明化合物100mgの単用量に相当する。

【0196】

10

製法：

本発明化合物を、ポリエチレングリコールおよびポリソルベートの混合物に攪拌しながら懸濁する。本発明化合物が完全に溶解するまで攪拌工程を続行する。

【0197】

静注溶液：

本発明化合物を、飽和溶解度未満の濃度で生理学的に許容される溶媒（例、等張性塩溶液、5%グルコース溶液および／または30%PEG400溶液）に溶かす。溶液を滅菌濾過し、これを用いて滅菌した発熱物質不含有注射容器に充填する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P	9/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	7/10	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/06
A 6 1 P	3/12	(2006.01)	A 6 1 P 7/10
A 6 1 P	3/14	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/12
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/14
			A 6 1 P 3/10
			A 6 1 P 25/00 1 0 1

- (74)代理人 100083356
弁理士 柴田 康夫
- (72)発明者 アレクサンダー・クール
ドイツ連邦共和国デー 5 8 0 9 3 ハーゲン、イム・ランゲン・ローエ 3 2 番
- (72)発明者 ペーター・コルクホーフ
ドイツ連邦共和国デー 4 2 1 1 3 ヴッパートール、ファルケンベルク 1 2 1 番
- (72)発明者 ハイケ・ヘックロート
ドイツ連邦共和国デー 5 1 5 1 9 オーデンタール、ツム・ハーネンベルク 3 0 番
- (72)発明者 カールーハインツ・シュレンマー
ドイツ連邦共和国デー 4 2 1 1 3 ヴッパートール、ヴィルトシュタイヒ 2 2 アー番
- (72)発明者 インゴ・フランメ
ドイツ連邦共和国デー 5 1 5 8 0 ライヒスホーフ、アウフ・デン・シュミッテン 1 番
- (72)発明者 サンティアゴ・フィグロア・ペレス
ドイツ連邦共和国デー 5 1 3 7 3 レーフエルクーゼン、カールールンブフーシュトラッセ 8 番
- (72)発明者 ハイケ・ギーレンーヘルトヴィッヒ
ドイツ連邦共和国デー 4 0 7 8 9 モンハイム、クライレーヴァルドフーシュトラッセ 2 3 番
- (72)発明者 ロルフ・グロッサー
ドイツ連邦共和国デー 5 1 3 7 3 レーフエルクーゼン、ゲレルトシュトラッセ 9 番
- (72)発明者 イェンスーケリム・エアギューデン
ドイツ連邦共和国デー 4 2 4 8 9 ヴェルフラート、グラディオレンヴェーク 3 番
- (72)発明者 ディーター・ラング
ドイツ連邦共和国デー 4 2 5 5 3 フェルベルト、ヴィンメルスベルガー・シュトラッセ 6 0 番

審査官 井上 明子

- (56)参考文献 特開昭 5 9-1 7 6 2 8 1 (J P, A)
特開 2 0 0 7-2 3 0 8 6 9 (J P, A)
国際公開第 2 0 0 6/0 6 6 0 1 1 (W O, A 1)
特開昭 6 2-1 6 1 7 8 1 (J P, A)
BUDRIESI R, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, 英国, ELSEVIER SCIENCE LTD., 2 0 0 5 年
5 月 1 6 日, V13 N10, P3423-3430

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 401/04
A61K 31/4433
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)